

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin
der Universität des Saarlandes
(Leiter: Prof. Dr.med. Axel Buchter)

**Der Einfluss von karzinogenen Noxen auf das
Erkrankungsalter bei arbeitsmedizinisch bedingten
Erkrankungen der Lunge und Pleura**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2012

Vorgelegt von Andreas Gregory Bernhard Pletat
Geboren am 15.07.1969 in Kaiserslautern

unserem Sohn Maximilian

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	8
2	Abstract	10
3	Einleitung.....	12
3.1	Statistische Lage zum Bronchialkarzinom	12
3.2	Trend.....	12
3.3	Durchschnittliches Erkrankungsalter	13
3.4	Ätiologie des Bronchialkarzinoms.....	13
3.5	Histopathologie Bronchialkarzinom	14
3.5.1	Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom	14
3.5.2	Kleinzelliges Bronchialkarzinom.....	15
3.6	Das Bronchialkarzinom als Berufskrankheit	16
3.6.1	BK-Nummer 4104	18
3.6.2	BK-Nummer 4110	19
3.6.3	BK-Nummer 4113	20
3.6.4	BK-Nummer 1103	20
3.6.5	BK-Nummer 4109	21
3.6.6	BK-Nummer 4112 (4101, 4102)	21
3.6.7	Quasi-BK-Nummer.....	22
3.6.8	BK-Nummer 4115	23
3.6.8.1	Berechnung der Anerkennungsfähigkeit der Synkanzerogenese von Asbest und PAH.....	23
3.7	Das Pleuramesotheliom als Berufskrankheit	25
3.7.1	BK-Nummer 4105	25
3.8	Tumore der Lunge und Pleura als Berufskrankheit: Zusammenfassung	26
3.9	Ziel dieser Studie.....	27
4	Patienten und Methoden	28
4.1	Patienten	28
4.1.1	Patienten der Studiengruppe	28
4.1.2	Vergleich der Studiengruppe mit dem Saarländischen Krebsregister ...	28

4.1.3	Bundesweiter Vergleich der Latenzzeiten und Expositionen mit den Daten der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung	29
4.1.4	Erhobene Patientendaten	29
4.2	Einschlusskriterien.....	30
4.3	Ausschlusskriterien.....	30
4.4	Aufteilung der Studiengruppe nach dem Kriterium Anzeige einer Berufskrankheit	31
4.5	Statistische Auswertung	31
5	Ergebnisteil.....	32
5.1	Patienten	32
5.1.1	Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden.....	32
5.1.2	Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden	33
5.2	Bronchialkarzinom.....	33
5.2.1	Aufteilung der Studiengruppe in BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige	33
5.2.2	Studiengruppe und Einzelexpositionen (BK-Anzeige).....	33
5.3	Inzidenz und Histologie Bronchialkarzinome	34
5.3.1	Saarländisches Krebsregister	34
5.3.2	SKR: Inzidenz NSCLC und SCLC (1986-2005)	34
5.3.3	Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC (1998-2005)	35
5.3.4	Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC unter dem Aspekt BK-Anzeige (1998-2005).....	36
5.3.4.1	Inzidenz NSCLC und SCLC: Studiengruppe vs. SKR (1998-2005)	37
5.3.4.2	Inzidenz NSCLC und SCLC: BK-Anzeige (Einzelexpositionen)	38
5.4	Diagnosealter	40
5.4.1	SKR (1986-2005)	40
5.4.2	Studiengruppe vs. SKR.....	42
5.4.3	Studiengruppe-BK-Anzeige (Einzelexpositionen) vs. SKR	43
5.5	Studiengruppe: Rauchen als Confounder.....	44
5.5.1	Anteil Raucher	44
5.5.2	Pack years	45
5.5.3	Pack years: BK-Anzeige vs. BK-Non-Anzeige	45

5.5.4	Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher und Nichtraucher vs. SKR	46
5.6	Latenzzeit	49
5.7	Neue BK-Nummer 4115, Synkanzerogenese Asbest und PAH.....	50
5.7.1	Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher und Nichtraucher	50
5.7.2	Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher und Nichtraucher vs. SKR	51
5.8	Pleuramesotheliom.....	53
5.8.1	SKR: Inzidenz (1986-2005).....	53
5.8.2	Studiengruppe: Inzidenz (1998-2005).....	53
5.8.3	Diagnosealter: Studiengruppe vs. SKR.....	54
5.8.4	Latenzzeit.....	55
5.8.5	Rauchen als Confounder	55
6	Diskussion	56
6.1	Patienten	56
6.1.1	Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden (insbesondere Frauen).....	56
6.1.2	Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden	57
6.2	Bronchialkarzinom	57
6.2.1	Aufteilung der Studiengruppe in BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige	57
6.2.2	Studiengruppe und Expositionen (BK-Anzeige)	58
6.3	Inzidenz und Histologie Bronchialkarzinome	59
6.3.1	Saarländisches Krebsregister	59
6.3.2	SKR: Inzidenz NSCLC und SCLC (1986-2005)	60
6.3.3	Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC (1998-2005)	61
6.3.4	Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC unter dem Aspekt der BK-Anzeige (1998-2005)	61
6.3.4.1	Inzidenz NSCLC und SCLC: Studiengruppe vs. SKR (1998-2005)	61
6.3.4.2	Inzidenz NSCLC und SCLC: BK-Anzeige (Einzelexpositionen)	61
6.4	Diagnosealter	63
6.4.1	SKR (1986-2005)	63
6.4.2	Studiengruppe vs. SKR.....	64
6.4.3	Studiengruppe-BK-Anzeige (Einzelexpositionen) vs. SKR	64

6.4.3.1	Asbest	64
6.4.3.2	PAH.....	67
6.4.3.3	Chrom-Nickel haltige Schweißrauche.....	68
6.4.3.4	Chrom VI-Verbindungen.....	69
6.4.3.5	Nickel und seine Verbindungen.....	70
6.4.3.6	Siliziumdioxid.....	71
6.5	Studiengruppe: Rauchen als Confounder.....	72
6.5.1	Anteil Raucher	72
6.5.2	Pack years	73
6.5.3	Pack years: BK-Anzeige vs. BK-Non-Anzeige	74
6.5.4	Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher und Nichtraucher vs. SKR	75
6.6	Latenzzeit	76
6.7	Neue BK-Nummer 4115, Synkanzerogenese Asbest und PAH.....	78
6.8	Kritische Betrachtung der Vorverlagerung des Erkrankungsalters	79
6.8.1	Standort- bzw. Klinikbias.....	79
6.9	Vorverlegung des Erkrankungsalters, Relevanz.....	80
6.10	Pleuramesotheliom.....	81
6.10.1	SKR: Inzidenz (1986-2005)	81
6.10.2	Studiengruppe: Inzidenz (1998-2005).....	82
6.10.3	Diagnosealter: Studiengruppe vs. SKR	82
6.10.4	Latenzzeit	83
6.10.5	Rauchen als Confounder	83
7	Schlussfolgerung.....	85
8	Literaturverzeichnis	86
9	Danksagung	91

Tabelle 3-1: Beruflich verursachte Bronchialkarzinome gemäß der Anlage der Berufskrankheitenverordnung, Stand 05.09.2002 (20,76)	16
Tabelle 3-2: Vergleich Anzahl Asbestfaserjahre und BaP-Jahre für das additive und multiplikative Modell (Risikoverdopplung Bronchialkarzinom)	25
Tabelle 5-1: BK-Anzeigen: Häufigkeiten	34
Tabelle 5-2: Histologie BK-Anzeige, BK-Non-Anzeige und SKR (1998-2005).....	38
Tabelle 5-3: Häufigkeit von NSCLC und SCLC innerhalb der einzelnen Expositionsgruppen	38
Tabelle 5-4: SKR: Durchschnittsalter Neuerkrankungen NSCLC und SCLC (1986-2005)	41
Tabelle 5-5: SKR: Durchschnittsalter Neuerkrankungen NSCLC und SCLC (1998-2005)	41
Tabelle 5-6: Übersicht mittleres Diagnosealter (Alle Gruppen).....	42
Tabelle 5-7: Diagnosealter BK-Anzeige vs. SKR (t-Test für unverbundene Stichproben)	42
Tabelle 5-8: Diagnosealter BK-Non-Anzeige vs. SKR (t-Test für unverbundene Stichproben)	43
Tabelle 5-9: Diagnosealter BK-Anzeige (Einzelexpositionen) vs. SKR (t-Test für unverbundene Stichproben)	43
Tabelle 5-10: Studiengruppe: Anteil Raucher	44
Tabelle 5-11: Pack years: Studiengruppe.....	45
Tabelle 5-12: Pack years: BK-Anzeige (Einzelexpositionen) vs. BK-Non-Anzeige (t-Test für unverbundene Stichproben)	46
Tabelle 5-13: Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher vs. Nichtraucher.....	47
Tabelle 5-14: Diagnosealter: Einzelexpositionen vs. SKR unter Berücksichtigung des Confounders Rauchen (t-Test für unverbundene Stichproben)	48
Tabelle 5-15: Latenzzeit Bronchialkarzinom: Einzelexpositionen	49
Tabelle 5-16: Diagnosealter Synkanzerogene Asbest und PAH unter Berücksichtigung des Confounders Rauchen.....	50
Tabelle 5-17: Diagnosealter Synkanzerogenese Asbest und PAH vs. SKR unter Berücksichtigung des Confounders Rauchen (t-Test für unverbundene Stichproben)	51
Tabelle 5-18: Pleuramesotheliom Häufigkeiten: Raucher vs. Nichtraucher	55
Tabelle 6-1: Latenzzeiten: Vergleich DGUV und BK-Anzeige (21)	77

Abbildung 3-1: Bertz et al.: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Bronchialkarzinoms in Deutschland für die Jahre 1980-2006 (Fälle pro 100 000), (KID 2005/2006, 7 ed. RKI, Berlin)	13
Abbildung 3-2: Pastorino et al.: Anteil von Lungenkrebs durch berufsbedingte Exposition (Int. J. of Cancer 33 (1984))	24
Abbildung 5-1: Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden	32
Abbildung 5-3: SKR: Inzidenz NSCLC und SCLC (1986-2005).....	35
Abbildung 5-4: Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC (1998 – 2005)	36
Abbildung 5-5: Histologie: BK-Anzeige vs. BK-Non-Anzeige.....	37
Abbildung 5-6: SKR: Anstieg des Diagnosealters beim Bronchialkarzinom (1986-2005)	40
Abbildung 5-7: SKR: Inzidenz Pleuramesotheliom (1986 – 2005)	53
Abbildung 5-8: Studiengruppe: Inzidenz Pleuramesotheliom (1998-2005)	54
Abbildung 6-1: DGUV: Durch Asbest bedingte Berufskrankheiten (BK-Nr.: 4103, 4104, 4105, 4114, 0041, 0093), (Geschäfts- und Rechnungsergebnisse 2009).....	82

1 Zusammenfassung

Bronchialkarzinome sind, neben dem malignen Pleuramesotheliom, die am häufigsten anerkannten berufsbedingten Tumorerkrankungen in Deutschland. Zum einen ist hier aus versicherungsrechtlicher Sicht der Aspekt der Dosis-Wirkungs-Beziehung zu nennen. Zum anderen ist sozialrechtlich der Aspekt der Vorverlagerung des Erkrankungsalters zu diskutieren. Durch das Asbestverbot in den '90 er Jahren des 20. Jahrhunderts und der konsequenten Anwendung von Arbeitsschutzmaßnahmen haben sich die Zeiträume von der ersten Exposition gegenüber einer kanzerogenen Noxe bis zur Tumorentstehung, bekannt als Latenzzeit, verlängert, so dass in dieser Arbeit die Frage geklärt werden soll, ob bei der Erkrankung Lungenkrebs, nach relevanter beruflicher Exposition, weiterhin mit einer Vorverlagerung des Erkrankungsalters gerechnet werden muss. Um diese Studie zu vervollständigen wurde das Pleuramesotheliom als Signaltumor nach erfolgter Asbestexposition gesondert behandelt.

Es wurden 2036 Akten von Patienten gesichtet, die zwischen 1998 und 2005 durch das Institut und die Poliklinik für Arbeitsmedizin des Universitätsklinikums Homburg betreut wurden. Berücksichtigt wurden 322 männliche Patienten mit den Diagnosen Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (Non-Small-Cell-Lung-Cancer: NSCLC), Kleinzelliges Bronchialkarzinom (Small-Cell-Lung-Cancer: SCLC) und Pleuramesotheliom. 18 Fälle von berufsbedingtem Lungenkrebs bei Frauen wurden ebenfalls evaluiert, aber auf Grund der geringen Fallzahlen nicht statistisch aufgearbeitet. Untersuchte Expositionen waren Asbest, Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), Siliziumdioxid (SiO_2) und Chrom-Nickel-Schweißrauche. Die Ergebnisse wurden mit den Daten des Saarländischen Krebsregisters (SKR) verglichen. Für den direkten Vergleich mit dem SKR wurde ausschließlich der Zeitraum 1998-2005 berücksichtigt. Ein markantes Ergebnis dieser Studie ist, dass das Erkrankungsalter für Lungenkrebs innerhalb der letzten Jahrzehnte im Saarland angestiegen ist. Daraus folgt, dass zum Vergleich des Erkrankungsalters zwischen unterschiedlichen Studiengruppen identische Zeitabschnitte herangezogen werden müssen, da mögliche Unterschiede sonst über- bzw. unterschätzt werden.

Da Zigarettenrauchen als maßgeblicher Confounder bei der Entstehung des Bronchialkarzinoms bekannt ist, wurde zwischen Nierauchern und Rauchern,

ehemaligen und derzeitigen Rauchern, unterschieden. 90 % der Patienten der Studiengruppe waren Raucher oder ehemalige Raucher. Mit durchschnittlich 45 packyears waren diese starke Raucher. Eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters wurde für die Expositionen Asbest und PAH nur für Raucher gesehen, hierbei waren Raucher, bei denen eine Co-Exposition gegenüber Asbest und PAH bestand, am jüngsten. Da Faserjahre und BAP-Jahre bei der Co-Exposition von Asbest und PAH als Voraussetzung für die Anerkennung einer Berufserkrankung erst seit 2009 gesondert berechnet werden (BK-Nr. 4115), lagen hierzu bisher noch keine epidemiologischen Daten vor. Erste Daten hierfür wurden durch diese Studie erbracht. Bei der Exposition Chrom-Nickel-Schweißrauche bestand sowohl für Raucher als auch Nichtraucher eine vergleichbare Vorverlagerung des Erkrankungsalters. Für die Gruppe der SiO₂ exponierten Patienten bestand weder für Raucher noch Nichtraucher eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters. Patienten, bei denen kein ausreichender Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition und ihrem Lungenkrebs zu erkennen war, bei denen also keine Berufskrankheit gemeldet wurde, waren statistisch nicht früher erkrankt als die saarländische Gesamtbevölkerung. Das NSCLC trat bei den exponierten Patienten der Studiengruppe signifikant häufiger auf als bei denen des SKR.

Die Inzidenz der Pleuramesotheliome nahm innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu, hierbei waren die Patienten der Studiengruppe jünger als die des SKR. Das Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern war hierbei ausgeglichen.

Da weiterhin eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters bei beruflicher Exposition mit den oben angegebenen Noxen besteht, ausgenommen SiO₂, sind Vorsorgeuntersuchungen und gezieltes Screening der Risikogruppen dringend empfehlenswert. Die besonders deutliche Vorverlagerung des Erkrankungsalters durch synkanzerogene Effekte sollte hierbei beachtet und weiter untersucht werden.

2 Abstract

Lung cancer is, next to the malignant pleural mesothelioma, the most frequently recognized occupational tumoral disease in Germany. With regard to insurance law, on the one hand, the aspect of dose-response-relationship should be mentioned. From the point of view of social law, on the other hand, the aspect of an earlier onset of the disease is to be discussed. Due to the ban of asbestos in the nineties of the 20th century as well as by the consequent enforcement of preventive measures in the working environment the lap of time between first exposure to a carcinogenic agent and the moment when the tumoral disease becomes evident, which is also known as latency period, has been increasing. Therefore, the purpose of this study is to investigate if an early onset of lung cancer is still eminent after relevant occupational exposure had occurred. In order to complete this study the subject of pleural mesothelioma, being a signal tumoral disease after asbestos exposure, was investigated. In this study 2036 files of patients, who were looked after by the Institute and Polyclinic of Occupational Medicine at the university-medical-center of the Saarland between 1998 and 2005, have been reviewed. 322 male patients with the diagnosis of non-small-cell-lung-cancer (NSCLC), small-cell-lung-cancer (SCLC) and pleural mesothelioma were looked at. Although, 18 occupationally related lung-cancer cases among women were evaluated, they did not undergo further statistical assessment because of the small group size.

Examined exposures were asbestos, polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), silicium-dioxide (SiO₂) and chromium-nickel welding fumes. The results were compared with the data of the cancer register of the Saarland (SKR). For direct comparison only the period between 1998 and 2005 was taken into consideration because one distinctive result of this study is that the overall-age of lung cancer has been increasing within the Saarland over the past few decades. Hence, in order to determine age difference in the onset of lung cancer between different study groups identical observation periods need to be taken into consideration, or else possible differences may be over- or underestimated.

As smoking is a decisive confounder with regard to the genesis of bronchial carcinoma, a differentiation between never-smokers and smokers, the latter including former and current smokers, has been made. Ninety percent of patients considered

in the study were current or former smokers. On the average, these were heavy smokers with 45 pack years. In regard to the exposure towards asbestos and PAH a shift towards an earlier onset of the disease was only seen for smokers. Whereat the onset of the disease among smokers co-exposed to asbestos and PAH was the earliest. With the syn-carcinogenesis of asbestos and PAH being recognized as an occupational disease only since 2009, up to now there are no epidemiological data available. This study delivers the first data herefore. With the exposition to chromium-nickel welding fumes a shift towards earlier onset of the disease exists for smokers as well as non-smokers. There was no shift towards earlier onset of lung-cancer for patients exposed to SiO_2 , be they smokers or non-smokers. Patients without sufficient correlation between occupational exposition to carcinogens and lung-cancer – therefore no occupational disease was registered – did not fall ill earlier than the average of the Saarland population. NSCLC occurred among the exposed patients of the study group significantly more often than among the patients of the SKR.

The appearance of pleural-mesothelioma increased during the period of observation, and the patients of the group studied were younger than the once of the SKR. There was a balance of smokers and non-smokers.

As there is a continuous shift towards an earlier onset of lung cancer after occupational exposition to the above mentioned carcinogens has occurred, excluding SiO_2 , preventive medical-exams and specific screening of the groups at risk are highly recommended. The remarkable shift in age towards an earlier onset of lung cancer due to syn-carcinogenic occupational exposure must be taken into consideration and eventually be observed.

3 Einleitung

3.1 Statistische Lage zum Bronchialkarzinom

Lungenkrebs ist in Deutschland, den geschätzten Neuerkrankungszahlen des Diagnosejahres 2008 zufolge, die dritthäufigste Krebserkrankung für beide Geschlechter (7). Etwa 34000 Neuerkrankungen jährlich entsprechen 13,8% aller Krebsneuerkrankungen bei den Männern. Bei den Frauen macht der Lungenkrebs mit jährlich mittlerweile etwa 15500 Neuerkrankungen 7,0% aller bösartigen Neubildungen aus (7). Die Fünf-Jahres-Überlebensrate ist nach wie vor ungünstig und beträgt zwischen 10-15% bei den Männer und 15-23% bei den Frauen (7). Mit 25,5% aller Krebstodesfälle ist das Bronchialkarzinom bei den Männern die am häufigsten zum Tode führende Krebserkrankung und mit 12,9% die dritthäufigste bei den Frauen (7). Das Lungenkarzinom ist damit in Deutschland mit Abstand die häufigste Krebstodesursache (7,30).

3.2 Trend

Bundesweit konnte seit Mitte der 80er Jahre eine rückläufige Inzidenz des Bronchialkarzinoms für Männer beobachtet werden (15,28,10). Die höchste Inzidenz wurde für die männliche Bevölkerung Mitte der 70er bis Ende der 80er Jahre gesehen. Seitdem ist dieser Trend rückläufig (15,28,10). Bei der weiblichen Bevölkerung hingegen steigt die Inzidenz weiterhin kontinuierlich an (15,28,10). Dies wird maßgeblich darauf zurückgeführt, dass die Anzahl der männlichen Raucher in den letzten Jahren stetig gesunken ist, während die der Raucherinnen zumindest konstant blieb (30,28,15).

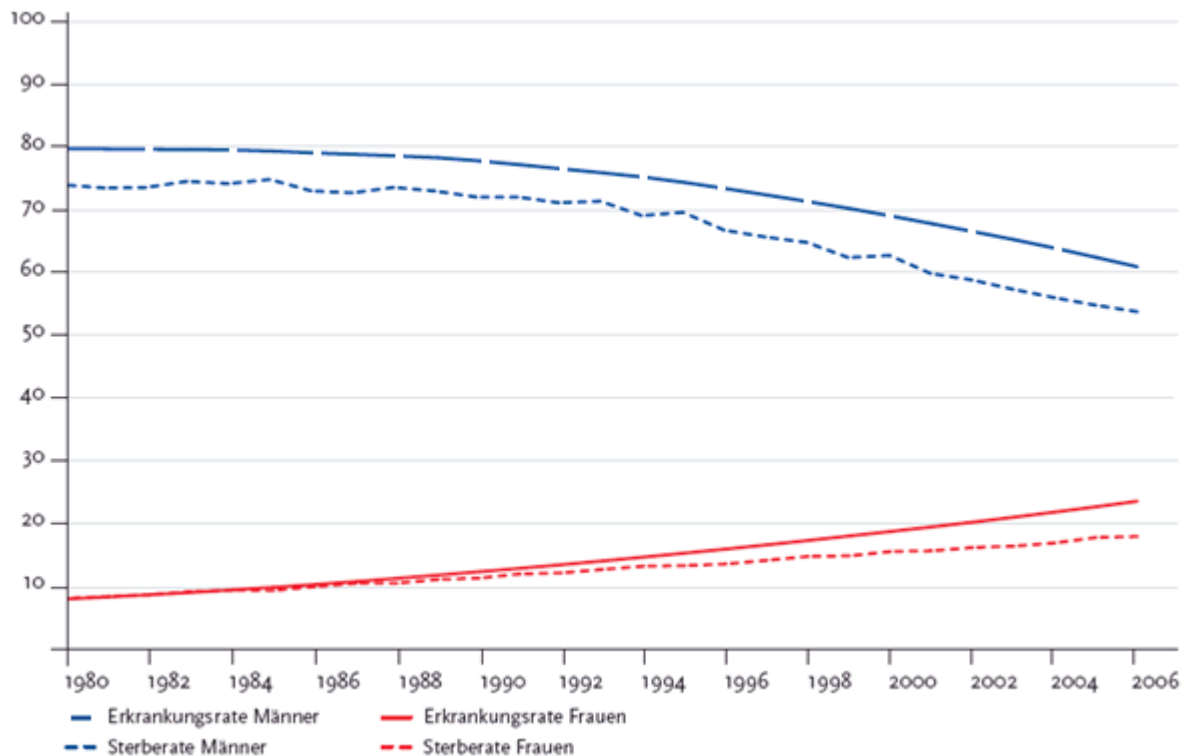


Abbildung 3-1: Bertz et al.: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Bronchialkarzinoms in Deutschland für die Jahre 1980-2006 (Fälle pro 100 000), (KID 2005/2006, 7 ed. RKI, Berlin)

3.3 Durchschnittliches Erkrankungsalter

Das bundesweite mittlere Erkrankungsalter für das Bronchialkarzinom lag 2008 bei 69 Jahren für Männer und 68 Jahren für Frauen (7). Damit entspricht es dem Erkrankungsalter für Krebs insgesamt (7).

3.4 Ätiologie des Bronchialkarzinoms

Hauptursache des BCa ist mit ca. 85-90 % das inhalative Zigarettenrauchen. Bei lebenslangen Rauchern erhöht sich das Lungenkrebsrisiko im Vergleich zum Nichtraucher etwa um den Faktor 20 – 30 (82). Rauchen erhöht das Risiko für alle histologischen Typen von Lungenkrebs (82).

Der Prozentsatz von Krebstodesfällen durch berufsbedingte Karzinogene wird auf etwa 10-15% bei Männern und 5% bei Frauen geschätzt (56,77). In Bezug auf das gesamte Berufskrebsgeschehen machen dabei asbestbedingte Krebserkrankungen, vorrangig Lungenkarzinome und Pleuramesotheliome, 70% aller anerkannten Fälle aus (77).

3.5 Histopathologie Bronchialkarzinom

Die Unterteilung der Bronchialkarzinome erfolgt aus therapeutischer Sicht histopathologisch in erster Linie in kleinzellige (engl. Small cell lung cancer, SCLC) und nichtkleinzellige (engl. Non small cell lung cancer, NSCLC) Bronchialkarzinome (47,48).

3.5.1 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

Nichtkleinzellige Bronchialkarzinome machen mit 75-90% den Großteil der Bronchialkarzinome aus. Sie stellen eine histologisch heterogene Gruppe dar, deren Hauptvertreter das Plattenepithelkarzinom ist (35-45%), gefolgt vom Adenokarzinom (25-35%) und dem großzelligen Karzinom (< 10%), (48).

Das Plattenepithelkarzinom (PEC) entsteht aus einer Plattenepitheldysplasie, die meist Folge einer langjährigen Reizung der Bronchialschleimhaut ist. Die Mehrzahl der PEC sind in den zentralen- bzw. Segmentbronchien lokalisiert (80). Die Tumorverdoppelungszeit, der Zeitraum in der sich das Volumen eines Tumors verdoppelt, liegt bei etwa 90 – 120 Tagen (78,35). Grundsätzlich zeichnet sich dieser Tumor durch ein endobronchiales und lokal invasives - aggressives Wachstumsmuster aus (80). Fernmetastasierung, wie beispielsweise beim Adeno-Ca, tritt in frühen Stadien wesentlich seltener auf (80). So ist beim peripher gelegenen PEC, mit einer Größe von weniger als 2 cm, eine regionale Lymphknotenbeteiligung die Ausnahme (80). In fortgeschrittenen Stadien sind neben den mediastinalen Lymphknoten Gehirn, Leber, Nebenniere und Skelett mögliche Metastasierungs-Loci (80).

Das Adeno-Ca wird histopathologisch in azinäre-, papilläre-, bronchioalveoläre Adenokarzinome und solide Karzinome mit Schleimbildung unterteilt (80). Die Tumorverdoppelungszeit beträgt etwa 185 Tage (78,35). Lymphogene und hämatogene, aber auch aerogene Metastasierung sind typisch. Bereits bei Erstdiagnose des Adeno-Ca werden in 20% der Fälle Fernmetastasen festgestellt, die Gehirn, Skelett, Nebenniere oder Leber betreffen (80). Im Vergleich zu allen anderen histologischen Subtypen ist das Adeno-Ca am häufigsten in den peripheren Lungenabschnitten lokalisiert. Obwohl die meisten Fälle bei Rauchern gesehen werden, tritt das Adeno-Ca bei Nichtrauchern häufiger auf als jeder andere histologische Subtyp (80). Darüber hinaus scheint das Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms nach Nikotinabstinenz langsamer zu sinken als für das PEC,

so dass beispielsweise in den USA das Adeno-Ca heute bei den Erstdiagnosen das PEC überflügelt hat (80). Bei Frauen ist das Adeno-Ca mit Abstand der häufigste histologische Subtyp weltweit; Ausnahmen sind Polen und England, wo das PEC am häufigsten auftritt und Schottland, wo das SCLC bei Frauen am häufigsten auftritt (80).

Großzellige Bronchialkarzinome sind undifferenzierte NSCLC, die zytologisch nicht den PEC oder Adenokarzinomen zugeordnet werden können (80). Ultrastrukturell sind minimale Differenzierungen eines PEC oder Adeno-Ca häufig noch möglich (80). Vorwiegend tritt das großzellige BCa bei Rauchern auf. Die Lokalisation ist meist in den peripheren Lungenabschnitten gelegen (80). Metastasierung erfolgt am häufigsten in hiläre oder mediastinale Lymphknoten, gefolgt von Metastasen in Pleura, Skelett, Gehirn, abdominalen Lymphknoten und Perikard (80).

3.5.2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Der Anteil des kleinzelligen Bronchialkarzinoms an allen Bronchialkarzinomen beläuft sich auf etwa 10-25%. Hierbei handelt es sich um maligne Tumoren, die sich durch kleine Zellen, einen schmalen Zytoplasmasaum, feingranuläre Chromatinstruktur und abwesende oder unauffällige Nukleolen auszeichnen (80).

Die Tumorlokalisierung ist meist zentral gelegen. Eine kurze Tumorverdoppelungszeit, 65 Tage, und eine frühzeitige lymphogene bzw. hämatogene Metastasierung führen dazu, dass sich bei der Diagnose meist schon Metastasen gebildet haben (78,35). Bei der Erstdiagnose finden sich bereits zu über 95% Metastasen in den bronchopulmonalen und mediastinalen Lymphknoten, gefolgt von Leber, Skelett, Nebennieren und Gehirn (80). Aufgrund dessen wird das SCLC klinisch als „limited- oder extensive disease“ eingestuft und nicht nach der sonst üblichen TNM-Klassifikation (80). Anteile eines NSCLC sind häufig, da aber die Prognose durch das SCLC begrenzt ist, steht dessen Therapie im Vordergrund (80). Bei etwa 90% der SCLC sind neuroendokrine Marker positiv (80). So zeigen etwa 10 % der Fälle eine erhöhte ACTH Aktivität (latenter Diabetes, selten Cushing-Syndrom) und in 15% der Fälle eine erhöhte ADH Aktivität (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion), (80). Neurologische Symptome sind typisch sowohl für eine frühzeitige zerebrale Metastasierung als auch für eine paraneoplastische Aktivität (80).

3.6 Das Bronchialkarzinom als Berufskrankheit

Grundlage für die Beurteilung, ob ein Bronchialkarzinom wahrscheinlich durch berufliche Risikofaktoren verursacht worden ist, ist das Berufskrankheitenrecht (77). In der bis Juli 2009 gültigen Fassung sind 9 beruflich bedingte Lungenkarzinome aufgeführt (77,56). Das Pleuramesotheliom wird hier als zehnte anerkennungsfähige thorakale Tumorerkrankung gelistet, da es als Signaltumor direkt mit der Exposition gegenüber Asbest in Verbindung steht. In Tabelle 3-1 sind die Arbeitsstoffe aufgeführt, bei denen ein Kausalzusammenhang mit der Entstehung eines Bronchialkarzinoms gesichert ist.

Tabelle 3-1: Beruflich verursachte Bronchialkarzinome gemäß der Anlage der Berufskrankheitenverordnung, Stand 05.09.2002 (20,76)

BK-Nummer	Noxen	Krebs	Zahl der beruflich anerkannten Krebsfälle 1978 – 2003 Alte Bundesländer
1103	Chrom VI-Verbindungen	Chromatlungenkrebs	204
1108	Arsentrioxid und Arsenpentoxid (arsenige Säuren, Arsensäure und ihre Salze)	Arsenlungenkrebs	98
1310	Bis-(chlormethyl)- und Dichlormethylether	BCME-Lungenkrebs	103
1311	Senfgans (Dichlordiethylsulfid) Stickstofflost Lost-Gruppe	Lostlungenkrebs	Nicht erfasst

BK-Nummer	Noxen	Krebs	Zahl der beruflich anerkannten Krebsfälle 1978 – 2003 Alte Bundesländer
2402	Radioaktive Stoffe Radon und seine Zerfallsprodukte (Uran, Thorium)	Schneeberger- Lungenkrebs	147
4104	Asbestfaserstaub (Chrysotil, Amosit, Krokydolith, Anthophyllit, Tremolit)	Asbestlungenkrebs Asbestkehlkopfkrebs	7815
4105		Pleuramesotheliom	8518
4109	Nickelverbindungen	Nickellungenkrebs	89
4110	Kokereirohgase Pyrolyseprodukte (Braunkohleteer, Steinkohleteer, Steinkohlepech)	PAH-Lungenkrebs	231
§9, Abs.2, SGB VII (quasi-BK-Nr. 4113 ¹)			Nicht erfasst
4101	Silikose	Quarzlungenkrebs	242
4102	Silikotuberkulose		25
4112 ²	Kristallines Siliziumdioxid bei nachgewiesener Quarzstaublungen- erkrankung		68

1 BK-Nummer 4113 gültig seit 2009

2 BK-Nummer 4112 gültig seit 2002

Hinsichtlich des Bronchialkarzinoms fokussiert sich diese retrospektive Studie auf die in den alten Bundesländern in den Jahren 1978-2003 am häufigsten anerkannten, beruflichen Krebsfälle. Diese sind der Asbestlungenkrebs (7815 Fälle), mit großem Abstand gefolgt vom Quarzlungenkrebs bzw. das Narbenkarzinom durch Silikose oder Silikotuberkulose (335 Fälle), PAH-Lungenkrebs (231 Fälle) und der Chromatlungenkrebs (204 Fälle), (77). Bezüglich des Lungenkrebs durch Chromat wurde vorrangig die Berufsgruppe der Schweißer untersucht, daher ist in diesem Zusammenhang auch das Bronchialkarzinom durch Nickel und seine Verbindungen zu berücksichtigen (89 Fälle), (77). Die Anforderungen, die laut Berufskrankheitenrecht für die Anerkennung als Berufskrankheit erfüllt sein müssen, sind für die einzelnen Noxen, die berufsbedingten Lungenkrebs auslösen, sehr unterschiedlich (56).

Folgende Kriterien gelten derzeit für die Anerkennung dieser Expositionen als Ursache für eine berufsbedingte Lungenkrebserkrankung:

3.6.1 BK-Nummer 4104

Lungen- oder Kehlkopfkrebs durch Asbest (Chrysotil, Krokydolith, Amosit, Anthophyllit, Tremolit)

Asbeststaub gehört zu den Faserstäuben. Die weltweite Produktion betrug 1974 etwa 5,2 Millionen Tonnen (29). Das mit 94 % am häufigsten verarbeitete Asbest war das Chrysotil (Weißasbest), das den Serpentin-Asbesten zugeordnet wird (29). Weitere 4 % des Weltverbrauchs entfielen auf Krokydolith (Blauasbest) und 2 % auf Amosit, das in den Asbestminen Südafrikas gefördert wurde (29). Sowohl Blauasbest als auch Amosit werden den Amphibolasbesten zugeordnet (1,29).

Lungenkrebs in Zusammenhang mit einer beruflichen Asbestexposition kann anerkannt werden (1,29):

1. in Verbindung mit Asbeststaublungenenerkrankung (Asbestose)
2. in Verbindung mit durch Asbeststaub verursachter Erkrankung der Pleura
3. bei Nachweis einer kumulativen Asbestfaserstaub-Dosis am Arbeitsplatz von mindestens 25 Faserjahren (25×10^6 [(Fasern/m³) x Jahre]) wird von einer Risikoverdopplung für die Entstehung des Bronchialkarzinoms im Vergleich mit nicht Exponierten ausgegangen.

Asbest zeichnet sich durch hervorragende Materialeigenschaften wie große Festigkeit, Hitze- und Säurebeständigkeit sowie Isolationseigenschaften aus. Es

wurde daher nahezu ubiquitär in der Industrie und im Handwerk eingesetzt.

Beispiele für Gefahrenquellen sind:

1. Hitzeschutzisolationen (Stahlindustrie, Schifffahrtsindustrie, Bauindustrie)
2. Spritzasbest (Verschalungen, Zwischenböden, Innenverkleidung von Klimaanlage)
3. Häusliche Umgebung (Dach- und Fassadenschiefer, Eternitplatten, Fensterbänke, Bodenbeläge, Nachtspeicheröfen, Haushaltsgeräte, Elektrische Isolierungen)
4. Autoindustrie (Bremsbeläge, Reifen)

3.6.2 BK-Nummer 4110

Lungenkrebs durch Kokereirohgas

PAHs sind Pyrolyseprodukte, die insbesondere in Braunkohleteer, Steinkohleteer, Steinkohleteerölen, Steinkohleteerpech und Kokereirohgasen vorkommen. Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe entstehen bei der Zersetzung von organischen Verbindungen. Sie werden überwiegend bei Temperaturen oberhalb von 500°C gebildet.

In mehreren epidemiologischen Studien konnte Mitte der '80 er Jahre ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Kokerei- und Generatorgasarbeitern nachgewiesen werden (5). Dies führte 1988 zur Aufnahme von „bösartigen Neubildungen der Atemwege und der Lunge durch Kokereirohgas“ als BK-Nummer 4110 in die Berufskrankheiten-Verordnung (5).

Gefahrenquellen sind:

1. insbesondere die Verkokung von Steinkohle zu Steinkohlekoks und Teer sowie deren Weiterverarbeitung (5,4)
2. Arbeiten in unmittelbarer Nähe zum Ofenblock (4)
(z.B. Türmann, Einfeger, Rampenmann, Kokskuchenführungswagenfahrer)

3.6.3 BK-Nummer 4113

Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Für das Vorkommen von PAH kommen neben Kokereien und der Generatorgasherstellung eine Reihe weiterer industrieller und handwerklicher Zweige in Betracht. Diese sind beispielsweise (5):

1. Eisen- und Stahlerzeugung
2. Straßenbau
3. Teerraffinerien
4. Aluminiumherstellung
5. Schornsteinfeger
6. Dachdecker

1998 erging die Empfehlung des ärztlichen Sachverständigenbeirates beim Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe“ anzuerkennen (25):

1. Wenn der Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyrenjahren [$\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$] erbracht ist.
2. Als Leitkomponente zur Ermittlung der Gesamtbelastungsdosis dient hierbei Benzo[a]pyren (BaP).
3. Dabei entspricht ein BaP-Jahr einer achtstündigen Einwirkung von 1 μg BaP pro m^3 Atemluft an 240 Arbeitstagen im Jahr.

Mit der BK-Nummer 4113, die 2009 in Kraft trat, wurde diese Empfehlung umgesetzt.

3.6.4 BK-Nummer 1103

Lungenkrebs durch Chrom VI-Verbindungen (Cr (VI))

In der aktuellen Technischen Regel für Gefahrenstoffe (TRGS) gibt es keine Angaben zur Einstufung der Kanzerogenität von Chrom. Daher gilt die entsprechende EU-Einstufung. In der EU-Richtlinie (RL 67/548) werden Zinkchromat und Chromtrioxid als krebserzeugend für den Menschen (K1) klassifiziert (71). Lösliche Cr(VI)-Verbindungen, Natrium-, Kalium-, Calcium- und Strontiumchromat sind als kanzerogen im Tierversuch (K2) eingestuft. Ein Grenzwert für Cr(VI)-Verbindungen existiert allerdings aktuell auch in der EU nicht (71).

Für die Anerkennung eines beruflich bedingten Bronchialkarzinom bei Schweißern liegt folgende Empfehlung von Norpoth und Popp aus dem Jahr 1994 vor (71,70): Bei einer Belastung von mindestens 2 mg Cr(VI)/m³ x Jahre über eine „längere“ Anzahl von Jahren sollte Lungenkrebs bei Schweißern anerkannt werden.

3.6.5 BK-Nummer 4109

Lungenkrebs durch Nickelverbindungen

Nickel und seine Verbindungen wurden 1990 von der International Agency of Research on Cancer (IARC) als humankanzerogen eingestuft (70). Metallische Nickelverbindungen und Schweißrauch gelten dagegen als „möglicherweise krebserregend“ (Gruppe 2B), (70). Bis 2002 wurden insgesamt 89 Fälle als Berufskrankheit unter der BK-Nummer 4109 anerkannt (77). Auch hier liegt die Empfehlung von Norpoth und Popp aus dem Jahre 1994 zu Grunde: „Lungenkrebs sollte bei Schweißern anerkannt werden, wenn sie über eine längere Anzahl von Jahren einer dauernden Belastung von mindestens 5 mg/m³ bei gleichzeitig hoher Chrombelastung ausgesetzt waren“ (70,71).

3.6.6 BK-Nummer 4112 (4101, 4102)

Lungenkrebs durch Einwirkung von Siliziumdioxid (SiO₂)

Das IARC stufte 1997 die berufsbedingte Exposition gegenüber SiO₂ als humankanzerogene Noxe (K1) ein (87). Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft bewertete im Zuge dessen die krebserzeugende Wirkung von SiO₂; kristallinem Staub, Quarz-, Cristobalit- und Tridymitstaub (65,18). Der Nachweis eines erhöhten Lungenkrebsrisikos durch die Einwirkung von kristallinem SiO₂ bei nachgewiesener Quarzstaublungenenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose) führte als Resultat zur Aufnahme der BK-Nummer 4112 in die Liste der Berufskrankheiten (65,18).

Dabei gilt als wichtige Besonderheit, dass Steinkohlebergleute von dieser Regelung ausgenommen sind. Das Lungenkrebsrisiko von Steinkohlebergleuten ist derzeit umstritten, da epidemiologische Studien aus dem Steinkohlebergbau für quarzstaub-exponierte Personen ohne Silikose keine eindeutige Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos gezeigt haben (65,18,64,44).

Eine durch SiO₂ ausgelöste Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos gilt dabei nur in Verbindung mit dem Nachweis einer Silikose (1/1 nach Internationaler Staublungenklassifikation, ILO 1980) als begründet (65,21,64).

Bis zur Aufnahme der BK-Nr. 4112 in die Berufskrankheitenliste wurde das Bronchialkarzinom in Verbindung mit einer Silikose (BK-Nr. 4101) und Silikotuberkulose (BK-Nr. 4102) angezeigt und dabei zwischen 1978 und 2003 in 267 Fällen anerkannt (77).

3.6.7 Quasi-BK-Nummer

Anerkennung einer Berufserkrankung als Versicherungsfall ohne BK – Nummer (§9, Abs.2, Sozialgesetzbuch, Siebtes Buch)

Liegen bei einer Erkrankung, bei der ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber einer Noxe und der Erkrankung hinreichend wahrscheinlich ist, die Voraussetzungen für eine im Berufskrankheitenrecht gelistete Erkrankung nicht vor, so sind die Unfallversicherungsträger dazu angehalten diese Erkrankung „wie eine Berufskrankheit“ anzuerkennen, wenn neue Erkenntnisse dafür sprechen (72). Folgende Voraussetzungen müssen dazu erfüllt sein:

1. Es müssen über den Einzelfall hinausgehende Erkenntnisse darüber vorhanden sein, dass die Erkrankung durch besondere Einwirkungen verursacht wird (generelle Geeignetheit).
2. Betroffene Personengruppen sind durch ihre versicherte Tätigkeit diesen Einwirkungen in erheblich höherem Maße als die übrige Bevölkerung ausgesetzt.
3. Die Erkenntnisse müssen „neu“ sein. Nach der Rechtsprechung ist dies der Fall, wenn medizinische Erkenntnisse vorliegen, die bei der Verabschiedung einer im Berufskrankheitenrecht gelisteten Erkrankung noch nicht vorlagen.

Zwischen 1986 und 1996 wurden unter Zuhilfenahme dieser Klausel 6679 Fälle angezeigt und 517 Fälle anerkannt (72). Im Zuge dieses Erkenntnisprozesses werden letztendlich neue Erkrankungen in die Berufskrankheitenverordnung aufgenommen. Dies geschah zum Beispiel am 01. Juli 2009. In dieser BK-Verordnung finden sich zwei neue BK-Nummern für den berufsbedingten Lungenkrebs:

1. BK-Nummer 4113: Lungenkrebs durch PAH bei einer Einwirkung einer bestimmten Lebensdosis
2. BK-Nummer 4115: Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstäuben und PAH

Mit der Einführung der BK-Nummer 4115 wurde damit dem Aspekt Rechnung getragen, dass Beschäftigte in ihrer Arbeitsumgebung häufig einer Vielzahl von Noxen ausgesetzt sind, von denen jede einzelne unter einer Gesamtexpositionsdosis liegen kann, die für eine berufsgenossenschaftliche Entschädigung notwendig wäre, die jedoch eine synergistische Wirkung aufweisen.

3.6.8 BK-Nummer 4115

Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbestfaserstäuben und Polyzyklischen Aromatischen Kohlenwasserstoffen

Sowohl Asbest als auch PAH verursachen u.a. in der Lunge im Tierversuch und am Menschen Tumore. Das Zusammenwirken im Sinne einer Synkanzerogenese konnte für die beiden K1-Stoffe epidemiologisch eindeutig nachgewiesen werden (53,6). Dabei wird bei der Exposition gegenüber Asbest und PAH von einem Effekt ausgegangen, der einem konservativen Ansatz folgend zumindest additiv ist. Zur Anerkennung einer entschädigungspflichtigen Berufskrankheit ist somit nicht das Erreichen der für die Einzelstoffeinwirkung geforderten Dosisgrenzwerte von 100 BaP-Jahren bzw. 25 Faserjahren vorauszusetzen (6). Bei der Annahme einer linearen Beziehung sind die Bedingungen für das Verdoppelungsrisiko eines Bronchialkarzinoms auch dann erfüllt, wenn die Summe der vorliegenden Bruchteile von 25 Asbestfaserjahren und 100 Benzo(a)pyren-Jahren mindestens den Wert 1 ergibt (6,52).

3.6.8.1 Berechnung der Anerkennungsfähigkeit der Synkanzerogenese von Asbest und PAH

Den berechneten Verursachungswahrscheinlichkeiten für das additive Modell liegt folgende Formel zugrunde (6):

$$VW = (RR_{BaP} \times RR_{Asbest} - 2) / (RR_{BaP} \times RR_{Asbest} - 1)$$

Mit $RR_{BaP} = 1 + BaP \text{ Jahre} / 100$ und $RR_{Asbest} = 1 + \text{Faserjahre} / 25$

VW: Verursachungswahrscheinlichkeit

RR_{BaP} : Relatives Risiko Lungenkrebs durch Benzo(a)pyrene

RR_{Asbest} : Relatives Risiko Lungenkrebs durch Asbest

Alternativ zu diesem Modell wurde vorgeschlagen, dass das Relative Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken überadditiv beziehungsweise multiplikativ sei.

Einen wichtigen epidemiologischen Ansatz dafür lieferte die bevölkerungsbasierte Fall-Kontrollstudie von Pastorino et al. (67).

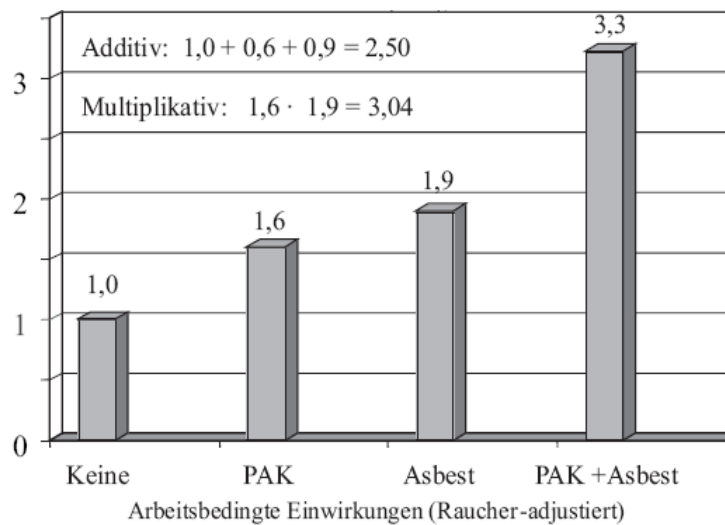


Abbildung 3-2: Pastorino et al.: Anteil von Lungenkrebs durch berufsbedingte Exposition (Int. J. of Cancer 33 (1984))

Die Berechnungen des multiplikativen Modells basieren auf der folgenden Formel (6):

$$VW = (RR_{BaP} \times RR_{Asbest} - 1) / (RR_{BaP} \times RR_{Asbest})$$

Mit $RR_{BaP} = 1 + BaP \text{ Jahre} / 100$ und $RR_{Asbest} = 1 + Faserjahre / 25$

VW: Verursachungswahrscheinlichkeit

RR_{BaP} : Relatives Risiko Lungenkrebs durch Benzo(a)pyrene

RR_{Asbest} : Relatives Risiko Lungenkrebs durch Asbest

Bei einem direkten Vergleich der beiden Modelle wären für die Anerkennungsfähigkeit bei einer Asbestexposition von 5, 10, 15 und 20 Faserjahren folgende BaP Jahre notwendig (6):

Tabelle 3-2: Vergleich Anzahl Asbestfaserjahre und BaP-Jahre für das additive und multiplikative Modell (Risikoverdopplung Bronchialkarzinom)

	Asbest Faserjahre			
	5	10	15	20
BaP – Jahre Multiplikatives Modell	65	41	23	10
BaP – Jahre Additives Modell	78	58	38	18

Da die Unsicherheiten in der Expositionsbewertung erheblich sind wurde für die Abschätzung der synergistischen Verursachungswahrscheinlichkeit der konservative Ansatz der Risikoaddition gewählt (6).

3.7 Das Pleuramesotheliom als Berufskrankheit

3.7.1 BK-Nummer 4105

Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Pericards

Das Pleuramesotheliom gilt als Signaltumor für eine vorausgegangene Asbestexposition. Zwischen 1978 und 2003 wurden in den alten Bundesländern 8518 Fälle berufsgenossenschaftlich anerkannt (77). Im Zusammenhang mit einer berufsbedingten Anerkennung werden folgende Kriterien berücksichtigt (1,74):

1. Vorliegen von Brückenbefunden
 - Pleuraplaques
 - Lungenasbestose

- Minimalasbestose (1000 Asbestkörperchen/cm³)
2. Nachweis einer berufsbedingten Asbeststaubexposition

Zur Entstehung eines Pleuramesothelioms kann bereits eine nur kurze Exposition, Tage bis Wochen, gegenüber Asbeststäuben ausreichen, so dass keine Brückenbefunde vorliegen (72). Bei einer Latenzzeit von 20-40 Jahren ist mit einem Anstieg der Inzidenz bis 2020 und darüber hinaus zu rechnen (29).

3.8 Tumore der Lunge und Pleura als Berufskrankheit:

Zusammenfassung

Das Pleuramesotheliom und das Bronchialkarzinom auf dem Boden einer Quarzstaublungerkrankung ausgenommen, gilt das Hauptaugenmerk der versicherungsrechtlichen Beurteilung der Dosis einer Noxe, mit der ein Versicherter während seiner Tätigkeit in Kontakt kam und der damit verbundenen Wahrscheinlichkeit, dass diese das Risiko für die Krankheitsentstehung erhöht hat. Das Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken spiegelt sich jedoch nicht nur in der Höhe der Neuerkrankungen wieder. In zahlreichen Tierversuchen, wie sie beispielsweise von Duckrey oder Peto durchgeführt wurden, zeigte sich, dass das Tumorrisiko nicht nur mit der Dosis ansteigt, sondern auch ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Dosiseinwirkung und der Tumorentstehung besteht (53). Je höher die Dosis gewählt wurde, umso frühzeitiger trat der Tumor auf. Anders ausgedrückt bedeutet dies, je höher die Dosis, desto kürzer ist der Zeitraum, der zwischen der Erstexposition der Noxe und der Tumorentstehung liegt. Der Zeitraum zwischen der Erstexposition gegenüber einer Noxe und dem Auftreten der dadurch ausgelösten Erkrankung ist als Latenzzeit definiert.

Die in der Literatur angegebenen Latenzzeiten sind breit gestreut. In der Summation errechnet sich für Asbest eine Latenzzeit von 15 – 40 Jahren, für PAH von 25 – 30 Jahren, für Chrom/Nickel Schweißrauche von 25 – 30 Jahren (21,1). Für die Entstehung eines Pleuramesothelioms wird von einer Latenzzeit von 20 – 40 Jahren ausgegangen (21,29). Die Einschätzungen für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms nach SiO₂ Exposition sind weitaus schwieriger zu beurteilen, da für die Anerkennung das Vorliegen einer Quarzstaublungerkrankung erforderlich ist. Die durchschnittliche Latenzzeit für die Entstehung einer Silikose wird mit 18 – 50 Jahren beziffert (18).

Mit rückläufiger Exposition, im Zuge der Umsetzung arbeitsmedizinischer Erkenntnisse, werden die Latenzzeiten länger (21,1,53). Auf der anderen Seite sah das Robert Koch Institut für das Jahr 2000 ein mittleres Erkrankungsalter für das Bronchialkarzinom von 67 Jahren (16). Es stellt sich daher die Frage inwiefern heute noch von einer Vorverlagerung – Linkverschiebung – des Erkrankungsalters nach langjährigen Expositionen gegenüber den hier untersuchten Karzinogenen auszugehen ist.

3.9 Ziel dieser Studie

Ziel dieser retrospektiven Studie war es das mittlere Erkrankungsalter, der im Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin des Universitätsklinikum Homburg gesehenen Patienten, mit dem der Durchschnittsbevölkerung des Saarlandes zu vergleichen. Dabei wurden die Tumorerkrankungen Lungenkrebs und Pleuramesotheliom erfasst. In Bezug auf die untersuchten Hauptexpositionen (Asbest, Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe, Chrom-Nickel-Schweißrauch und Siliziumdioxid) wurden alle Fälle berücksichtigt, bei denen eine BK-Anzeige erstattet wurde. Inhalativer Tabakkonsum wurde als maßgeblicher Confounder untersucht.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

4.1.1 Patienten der Studiengruppe

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Untersuchung entstammt den Archivdaten des Instituts und der Poliklinik für Arbeitsmedizin des Universitätsklinikums Homburg. Der Arbeitsschwerpunkt des Instituts für Arbeitsmedizin liegt in der speziellen Diagnostik, Prävention und Intervention bei arbeitsbedingten Erkrankungen und Beschwerden sowie bei Berufskrankheiten und bei Erkrankungen durch Umweltbelastungen.

Über einen Zeitraum von 2,5 Jahren (September 2005 bis Februar 2008) wurden 2036 archivierte Akten von Patienten gesichtet, die zwischen 1998 und 2005 an der Universität des Saarlandes arbeitsmedizinisch betreut wurden.

Aus diesem Kollektiv wurden 381 Fälle evaluiert, bei denen die Verdachtsdiagnose beziehungsweise die gesicherte Diagnose „bösartige Neuerkrankung der Lunge und des Rippenfells“ bestand.

Der Großteil dieser Patienten (95%) wurde von der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes vorgestellt, da sich bereits hier der Verdacht einer berufsbedingten Mitverursachung der Erkrankung ergab. Die übrigen Patienten wurden von Krankenhäusern der Region, niedergelassenen Ärzten und Berufsgenossenschaften vorgestellt.

4.1.2 Vergleich der Studiengruppe mit dem Saarländischen Krebsregister

Als Vergleichsgruppe wurden 14805 Fälle des Saarländischen Krebsregisters ausgewertet (11569 Männer und 3236 Frauen). Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über einen Zeitraum von 20 Jahren (1986-2005). Die zur Verfügung gestellten Patientenrohdaten beinhalten folgende Informationen: Angaben zum Geschlecht, Diagnosealter, Diagnosejahr und Tumorhistologie. In diesem Kollektiv waren alle Tumoren der Luftwege, der Lunge und des Rippenfells inbegriffen.

Die Diagnosen des SKR sind nach der „International Classification of Diseases and Related Health Problems“ ICD-9 verschlüsselt.

Um die Patienten des SKR mit der Studiengruppe vergleichen zu können, wurden die nach ICD-9 verschlüsselten Histologien in den Gruppen NSCLC, SCLC und Pleuramesotheliom zusammengefasst. Patienten des SKR, bei denen keine näheren Angaben zur Tumorphistologie gemacht wurden, wurden ausgeschlossen. 8315 Patienten und 2170 Patientinnen des Saarländischen Krebsregisters erfüllten die histologischen Kriterien, die an die Studiengruppe gestellt wurden.

4.1.3 Bundesweiter Vergleich der Latenzzeiten und Expositionen mit den Daten der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

Da vom SKR keine Latenzzeiten und Expositionen erfasst wurden, wurde abschließend ein kritischer Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit der von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) veröffentlichten Studie „Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2003 anerkannten Berufskrankheiten“ durchgeführt.

4.1.4 Erhobene Patientendaten

Folgende Patientendaten wurden erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Zeitpunkt der gestellten Diagnose
- Berufsanamnese
- Anamnese bezüglich der Exposition gegenüber karzinogenen Noxen am Arbeitsplatz
- Latenzzeit: Zeitraum zwischen Erstexposition gegenüber einer karzinogenen Noxe am Arbeitsplatz und der gestellten Erstdiagnose einer malignen Tumorerkrankung der Lunge und Pleura.
- Die Raucherhistorie als außerberuflicher Risikofaktor wurde in Packungsjahren (py) erfasst. Es wurde dabei zwischen Nichtrauchern (Nieraucher) und Rauchern (derzeitige und ehemalige Raucher) unterschieden.

Bei 35 % der Patienten stand das Ergebnis der Tumorphistologie zum Zeitpunkt der arbeitsmedizinischen Patientenvorstellung noch aus. Dank der freundlichen Unterstützung der Pneumologie der Universitätsklinik Homburg konnte diese, nach Durchsicht der dort archivierten Daten, ergänzt werden. Des Weiteren wurden die im

Institut für Arbeitsmedizin erhobenen Patientendaten mit den dort archivierten Daten vor der statistischen Auswertung verglichen, um das Auftreten von unsystematischen Fehlern zu minimieren.

Der Großteil der histologischen Präparate wurde durch das Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie der Universitätsklinik des Saarlandes ausgewertet. Eine Differenzierung der NSCLC in PEC, Adeno-Ca und Großzellige BCa wurde initial durchgeführt. Auf die histologische Subdifferenzierung der NSCLC musste jedoch im weiteren Verlauf dieser Studie verzichtet werden, da bei der Bewertung der histologischen Präparate teilweise keine sichere Subdifferenzierung vorgenommen werden konnte oder diese zu kleinen Gruppengrößen geführt hätte, für die eine statistische Aufarbeitung nicht sinnvoll gewesen wäre.

Analog wurde bei den Patienten, bei denen ein SCLC oder Pleuramesotheliom diagnostiziert wurde, ebenfalls auf eine weitere histologische Subdifferenzierung verzichtet. 1998 wurde als erstes Beobachtungsjahr für diese Studie gewählt. Als Endpunkt des Beobachtungszeitraums wurde das Jahr 2005 gewählt, da bis zu diesem Jahr Vergleichsdaten durch das Saarländische Krebsregister zur Verfügung gestellt werden konnten.

4.2 Einschlusskriterien

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien in die Studie eingeschlossen:

1. Histologisch gesicherte Diagnose eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) oder Pleuramesothelioms.
2. Stellung der Erstdiagnose zwischen 1998 und 2005.

4.3 Ausschlusskriterien

Infolgedessen führten die folgenden Kriterien zum Ausschluss aus der Studie:

1. Histologisch nicht gesicherte Diagnose
2. Benigne Tumorerkrankung der Lunge und Pleura
3. Maligne Neuerkrankungen der Lunge und Pleura, die nicht einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, kleinzelligen Bronchialkarzinom oder Pleuramesotheliom zugeordnet werden konnten
4. Erstdiagnose einer malignen Erkrankung der Lunge und Pleura außerhalb des Beobachtungszeitraums (1998-2005)

4.4 Aufteilung der Studiengruppe nach dem Kriterium Anzeige einer Berufskrankheit

Die Patienten der Studiengruppe wurden in zwei Gruppen unterteilt: BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige. Als Maßstab für die Differenzierung der Gesamtpopulation wurde das Kriterium der Anzeige einer Berufskrankheit herangezogen. Eine BK-Anzeige wurde bei den Patienten gestellt, bei denen ein begründeter Verdacht für einen Zusammenhang zwischen der malignen Erkrankung der Lunge und Pleura mit einer Exposition gegenüber karzinogenen Noxen am Arbeitsplatz gesehen wurde. Diese Patienten bilden die Gruppe BK-Anzeige.

Bei den Patienten, bei denen kein hinreichend begründeter Verdacht auf eine berufsbedingte Krebserkrankung bestand, wurde keine BK-Anzeige gestellt. Diese Patienten wurden der Gruppe BK-Non-Anzeige zugeordnet.

4.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen sowie die Anfertigung der Diagramme erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 13 (SPSS.Inc, Chicago II, USA).

Zur Auswertung von Kreuztabellen wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Für den Vergleich von Mittelwerten wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ergab für alle Stichproben eine Normalverteilung.

Die Auswertungen wurden von Dr. Georg aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikum des Saarlandes auf ihre Richtigkeit überprüft.

5 Ergebnisteil

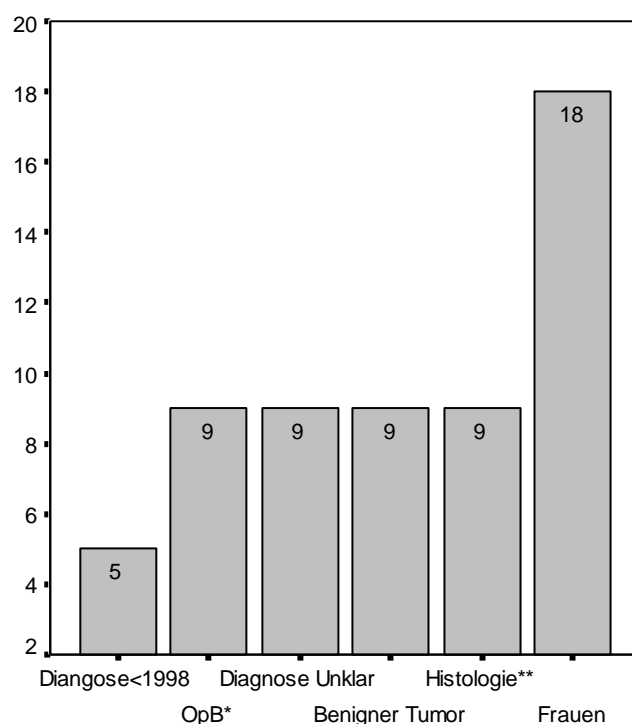
5.1 Patienten

5.1.1 Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden

Es wurden 59 Patienten aus der Studie ausgeschlossen.

Bei fünf Patienten, die zwischen 1998 und 2005 gesehen wurden, wurde die Erstdiagnose bereits vor 1998 gestellt. Bei weiteren 36 Patienten wurde der initiale Verdacht eines NSCLC, SCLC oder Pleuramesothelioms nicht bestätigt.

Weiterhin wurden während dieses Zeitraums 18 Frauen aufgrund einer malignen Erkrankung der Lunge und Pleura im Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin vorgestellt. Sie wurden auf Grund der kleinen Gruppengröße von der weiteren statistischen Auswertung ausgeschlossen. Dennoch gilt ihnen besonderes Augenmerk wegen der Diskrepanz zwischen der erwarteten Häufigkeit und der tatsächlichen Anzahl von gestellten BK-Anzeigen.



* Ohne pathologischen Befund

** Andere maligne Erkrankungen der Lunge und Pleura als NSCLC, SCLC und Pleuramesotheliom

Abbildung 5-1: Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden

5.1.2 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden

Zwischen 1998 und 2005 wurden 2036 Patienten durch das Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin betreut. Von diesen erfüllten 322 männliche Patienten die Einschlusskriterien dieser Studie. Sie bilden im Folgenden die Studiengruppe.

Der Anteil der Bronchialkarzinome belief sich dabei auf 88,5 % (N=285). Die übrigen 11,5 % (N=37) entfielen auf die Diagnose Pleuramesotheliom.

5.2 Bronchialkarzinom

5.2.1 Aufteilung der Studiengruppe in BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige

Die 285 Patienten, bei denen die Diagnose Bronchialkarzinom gestellt wurde, wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige.

Als Maßstab für die Differenzierung der Studiengruppe in diese beiden Gruppen wurde das Kriterium der Anzeige einer Berufserkrankung (BK-Anzeige) herangezogen. Eine Berufserkrankung wurde bei den Patienten, die in dieser Studie berücksichtigt wurden, nur angezeigt, wenn sich anamnestisch ein ausreichender Zusammenhang zwischen der malignen Erkrankung der Lunge und Pleura sowie Exposition bzw. Expositionsdauer gegenüber karzinogenen Noxen am Arbeitsplatz bestand. Somit wurden in der Gruppe BK-Anzeige die höher- und hochexponierten Patienten zusammengefasst, N=199 Patienten (70% aller BCa in der Studiengruppe).

In der zweiten Gruppe wurden die Patienten zusammengefasst, bei denen zwar in der Erstanamnese der Verdacht einer Berufserkrankung vorlag, sich dieser jedoch nicht erhärten ließ oder nicht entschädigungswürdig erschien. Die Gruppe BK-Non-Anzeige fasst daher die Gruppe der nicht- bzw. niedrigexponierten Patienten zusammen, N = 86 Patienten (30% aller BCa in der Studiengruppe).

5.2.2 Studiengruppe und Einzelexpositionen (BK-Anzeige)

Bei 199 Patienten wurden aufgrund von Mehrfachexpositionen 283 BK-Anzeigen gestellt. Hinsichtlich der in dieser Studie untersuchten Kriterien (Inzidenz, Histologie, Diagnosealter und Latenzzeit), wurde jede angezeigte Exposition als Einzelexpositionen behandelt. Die Summe der Einzelexpositionen übersteigt damit die Summe der Patienten um N = 84.

Tabelle 5-1: BK-Anzeigen: Häufigkeiten

Exposition	BK-Anzeige ¹ (N)	BK-Anzeige ² (%)	Patienten ³ (%)
Asbest	123	44%	62%
PAH ⁴	69	24%	35%
SiO ₂ ⁵	54	19%	27%
Cr-Ni-SR ⁶	37	13%	19%

1 Berufskrankheiten-Anzeigen (BK-Anzeige) Bronchialkarzinome, Mehrfachanzeigen möglich (N = 283)

2 Relativer Anteil an Anzeigen (%)

3 Anteil der Anzeigen bezogen auf die absolute Anzahl an Patienten (N=199)

4 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

5 Siliziumdioxid

6 Chrom-Nickel Schweißrauche

Am häufigsten waren die Patienten gegenüber der Noxe Asbest exponiert, gefolgt von PAH, SiO₂ und Chrom-Nickel Schweißrauchen. In Spalte 4 übersteigt die Summe der prozentualen Anteile 100%. Dies ist dem Umstand zuzuschreiben, dass im Durchschnitt 1,4 Anzeigen pro Patient gestellt wurden.

5.3 Inzidenz und Histologie Bronchialkarzinome

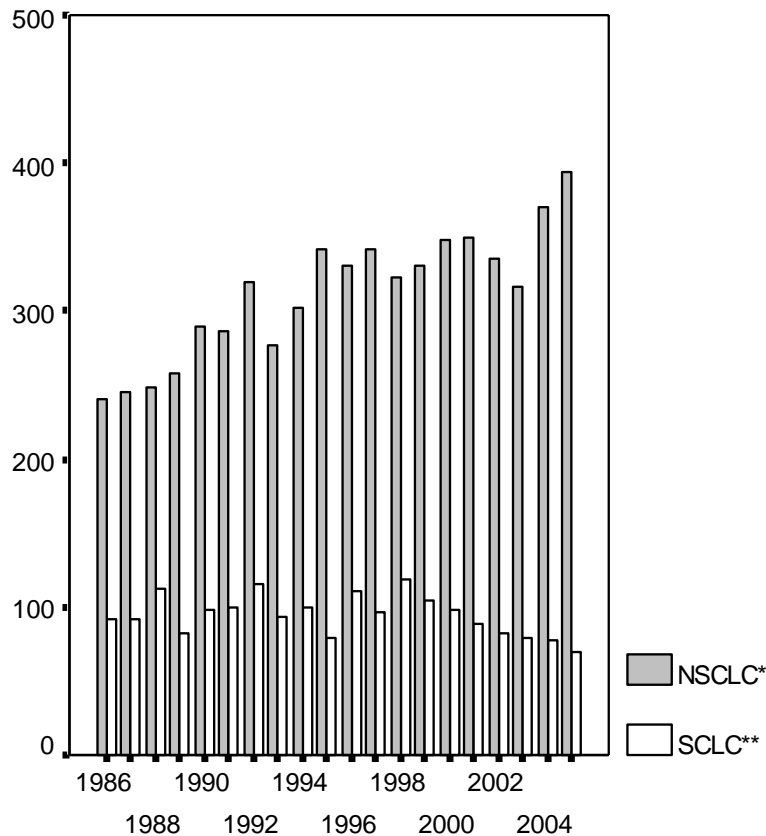
5.3.1 Saarländisches Krebsregister

Die Daten, die vom Saarländischen Krebsregister (SKR) zur Verfügung gestellt wurden, erstrecken sich über einen Zeitraum von 20 Jahren (1986 – 2005). Innerhalb dieses Zeitraumes wurden dem SKR 8137 Bronchialkarzinome gemeldet.

Die Anzahl der gemeldeten Bronchialkarzinome stieg dabei von 333 Fällen im Jahr 1986 auf 463 im Jahr 2005 an.

5.3.2 SKR: Inzidenz NSCLC und SCLC (1986-2005)

Innerhalb dieses Zeitraumes wurden dem SKR 6250 NSCLC und 1887 SCLC gemeldet. Dabei zeigt sich, dass der Zuwachs der Inzidenz den nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen zuzuschreiben ist.



* Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

** Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Abbildung 5-2: SKR: Inzidenz NSCLC und SCLC (1986-2005)

Die Anzahl der Patienten, bei denen die Diagnose NSCLC gestellt wurde, nahm im Durchschnitt um 7,7 Patienten pro Jahr zu. Dies bedeutet, dass 2005 die Diagnose NSCLC 39% häufiger gestellt wurde als 1986.

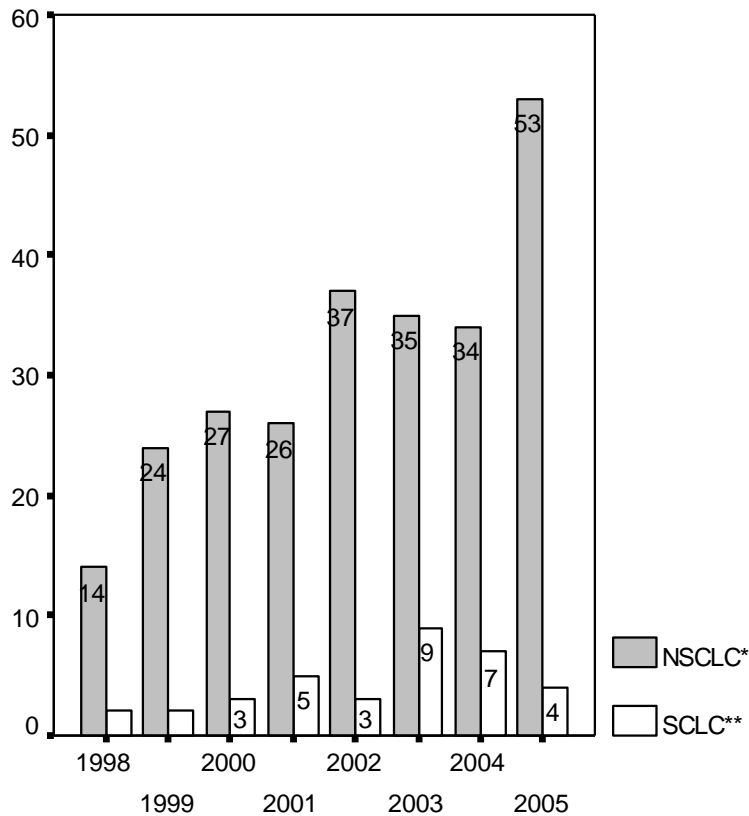
Im Vergleich dazu ist die Inzidenz des SCLC um 1,2 Patienten pro Jahr gesunken. Damit nahm die Diagnose SCLC 2005 gegenüber 1986 um 25 % ab.

Prozentual betrug der Anteil des NSCLC im Jahr 1986 72%. Für das erste Beobachtungsjahr dieser Studie, 1998, lag der Anteil bei 73% und für das abschließende Beobachtungsjahr dieser Studie, 2005, bei 85 %. In der Summe errechnet sich für den Zeitraum 1998-2005 ein prozentualer Anteil des NSCLC von 79,4%.

5.3.3 Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC (1998-2005)

Bei 250 Patienten (87,8%) wurde die Diagnose NSCLC und bei 35 Patienten (12,2%) die Diagnose SCLC gestellt.

In der jährlichen Übersicht der Inzidenz fällt ein Zuwachs in der Anzahl von NSCLC auf. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Diagnose kleinzelliges Bronchialkarzinom gestellt wurde blieb nahezu konstant.



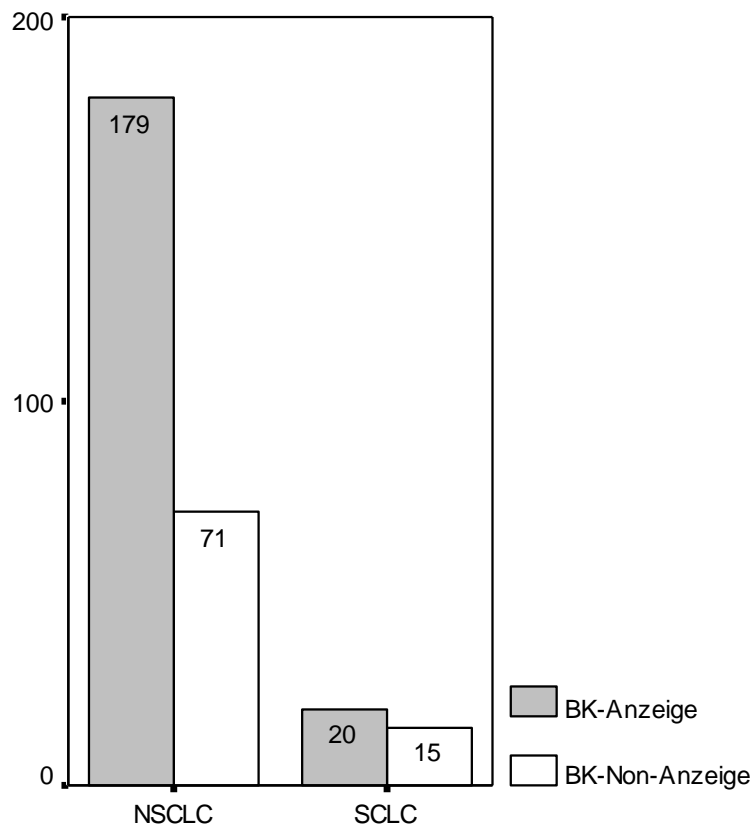
* Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

** Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Abbildung 5-3: Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC (1998 – 2005)

5.3.4 Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC unter dem Aspekt BK-Anzeige (1998-2005)

Im Hinblick auf die Verteilung der beiden Tumorentitäten ist festzustellen, dass der Anteil der NSCLC-Histologie mit 89,9% bei den Patienten der Gruppe BK-Anzeige höher ist als bei den Patienten der Gruppe BK-Non-Anzeige (82,6%).



* Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

** Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Abbildung 5-4: Histologie: BK-Anzeige vs. BK-Non-Anzeige

Um zu bewerten, welche Relevanz diese unterschiedliche Verteilung hat, wurden beide Gruppen im folgenden Abschnitt mit dem SKR verglichen.

5.3.4.1 Inzidenz NSCLC und SCLC: Studiengruppe vs. SKR (1998-2005)

Im Ergebnisteil Inzidenz von NSCLC und SCLC der saarländischen Bevölkerung zwischen 1985 und 2005 konnte bereits gezeigt werden, dass sich diese in Abhängigkeit des Beobachtungszeitraums verändert. Daher wurde für den direkten Vergleich der Inzidenz ausschließlich der Beobachtungszeitraum dieser Studie herangezogen (1998 – 2005).

Tabelle 5-2: Histologie BK-Anzeige, BK-Non-Anzeige und SKR (1998-2005)

	BK-Anzeige	BK-Non-Anzeige	SKR
	N (%)	N (%)	N (%)
NSCLC ¹	179 (89,9%)	71 (82,6%)	2767 (79,4%)
SCLC ²	20 (10,1%)	15 (17,4 %)	717 (21,6)
Insgesamt	199 (100%)	86 (100%)	3484 (100%)

1 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Die Unterschiede der Verteilung von NSCLC und SCLC zwischen der Gruppe BK-Anzeige und dem SKR sind mit $p=0,001$ höchstsignifikant (Chi-Quadrat-Test).

Die Unterschiede in der Verteilung von NSCLC und SCLC zwischen der Gruppe BK-Non-Anzeige und dem SKR sind mit $p=0,50$ nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test).

5.3.4.2 Inzidenz NSCLC und SCLC: BK-Anzeige (Einzelexpositionen)

Tabelle 5-3: Häufigkeit von NSCLC und SCLC innerhalb der einzelnen Expositionsgruppen

Exposition	Histologie		Gesamt
	NSCLC ¹ N (%)	SCLC ² N (%)	N (%)
Asbest	112 (91,1%)	11 (8,9%)	123 (100%)
PAH	59 (88,1%)	8 (11,9%)	67 (100%)
SiO ₂	49 (90,7%)	5 (9,3%)	54 (100%)
Cr-Ni-SR	33 (89,2%)	4 (10,8%)	37 (100%)

1 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

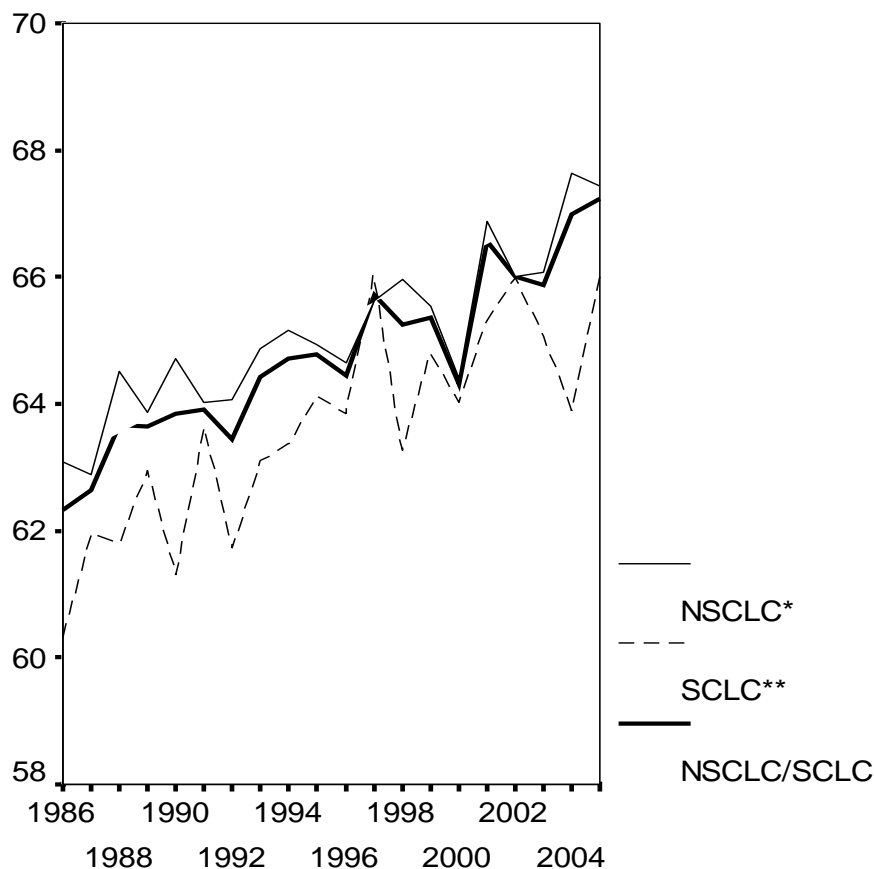
2 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Der approximale Anteil des NSCLC von 90% in der BK-Anzeige-Gruppe wurde auch bei der Differenzierung dieser in expositionsabhängige Untergruppen gesehen. Bei der Bildung der Untergruppen wurde jede Exposition als Einzelexposition bewertet. Da Mehrfachexpositionen vorliegen, übersteigt die Anzahl N hier die Anzahl, der in der Studiengruppe BK-Anzeige eingeschlossen Patienten von 199.

5.4 Diagnosealter

5.4.1 SKR (1986-2005)

Das Durchschnittsalter des Bronchialkarzinoms bei Erstdiagnose stieg im Saarland zwischen 1986 und 2005 von 62,3 auf 67,2 Jahre an (NSCLC 63,1 auf 67,4 Jahre, SCLC 62,3 auf 67,2 Jahre).



* Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

** Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Abbildung 5-5: SKR: Anstieg des Diagnosealters beim Bronchialkarzinom (1986-2005)

Daraus folgt, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter für den Zeitraum 1986-2005 unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter für den Beobachtungszeitraum 1998-2005 liegt.

Tabelle 5-4: SKR: Durchschnittsalter Neuerkrankungen NSCLC und SCLC (1986-2005)

Histologie	SKR	
	N (%)	Alter [Jahre] ¹ (± SD)
NSCLC ²	6250 (76,8%)	65,3 (±9,5)
SCLC ³	1887 (23,2%)	63,5 (±9,5)
NSCLC+ SCLC	8137 (100%)	64,9 (±9,5)

1 Mittelwert

2 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

3 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten des SKR, die an einem NSCLC und SCLC erkrankten, lag für den Zeitraum 1986-2005 bei 64,9 Jahren.

Tabelle 5-5: SKR: Durchschnittsalter Neuerkrankungen NSCLC und SCLC (1998-2005)

Histologie	SKR	
	N (%)	Alter [Jahre] ¹ (± SD)
NSCLC ²	2767 (79,4%)	66,3 (±9,6)
SCLC ³	717 (20,6%)	64,7 (±9,3)
NSCLC+ SCLC	3484 (100%)	66,0 (±9,5)

1 Mittelwert

2 Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom

3 Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Für den Beobachtungszeitraum dieser Studie war das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten des SKR im Durchschnitt auf 66,0 Jahre angestiegen. Für alle weiteren Vergleiche des Durchschnittsalters zwischen dem SKR und der Studiengruppe wurde dieses Ergebnis herangezogen.

5.4.2 Studiengruppe vs. SKR

Für diesen Vergleich sowie für alle weiteren Vergleiche des Diagnosealters mit dem SKR wurden NSCLC und SCLC zusammengefasst, da aus arbeitsmedizinischer Sicht die aktuelle Datenlage nur einen Vergleich des Erkrankungsalters für das Bronchialkarzinom in seiner Gesamtheit zulässt.

Tabelle 5-6: Übersicht mittleres Diagnosealter (Alle Gruppen)

	BK-Anzeige N=199	BK-Non-Anzeige N=86	SKR N=3484
Alter [Jahre] ¹ (± SD)	64,2 (±9,1)	64,5 (±9,0)	66,0 (±9,5)

¹ Mittelwert

Um die Unterschiede des Erkrankungsalters der Studiengruppe und des SKR bewerten zu können, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewandt.

Tabelle 5-7: Diagnosealter BK-Anzeige vs. SKR (t-Test für unverbundene Stichproben)

	BK-Anzeige N=199	SKR N=3484	t-Test
Alter [Jahre] ¹ (± SD)	64,2 (±9,1)	66,0 (±9,5)	0,009*

¹ Mittelwert

Die Patienten der Gruppe BK-Anzeige waren im Durchschnitt 1,8 Jahre jünger als die Patienten des Saarländischen Krebsregisters. Dieses Ergebnis ist mit $p = 0,009$ hochsignifikant.

Tabelle 5-8: Diagnosealter BK-Non-Anzeige vs. SKR (t-Test für unverbundene Stichproben)

	BK-Non-Anzeige N=86	SKR N=3484	t-Test
Alter [Jahre] ¹ (± SD)	64,5 (±9,0)	66,0 (±9,5)	0,135

¹ Mittelwert

Die Patienten der BK-Non-Anzeige Gruppe sind 1,5 Jahre jünger als die Patienten des SKR. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,135$ nicht signifikant.

5.4.3 Studiengruppe-BK-Anzeige (Einzelexpositionen) vs. SKR

Alle Expositionen wurden als Einzelexpositionen behandelt. Tabelle 5-9 vergleicht das Alter der BK-Expositionsgruppen (Zeilen) mit den Patienten des Saarländischen Krebsregisters (rechte Spalte).

Tabelle 5-9: Diagnosealter BK-Anzeige (Einzelexpositionen) vs. SKR (t-Test für unverbundene Stichproben)

			SKR Alter [Jahre] ¹ (± SD)
			66,0 (±9,5) N=3484
BK-Anzeige Alter [Jahre] ¹ (± SD)	Asbest N=123	62,9 (±8,6)	t-Test $p=0,001^*$
	PAH N=67	62,4 (±9,8)	t-Test $p=0,004^*$
	SiO ₂ N=54	67,6 (±8,1)	t-Test $p=0,150$
	Cr-Ni-SR N=37	61,4 (±7,8)	t-Test $p=0,004^*$

¹ Mittelwert

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten der Expositionsgruppen Asbest, PAH und Chrom-Nickel-haltige Schweißrauche lag 3,1 bis 4,6 Jahre unter dem der Patienten des SKR.

Diese Ergebnisse sind für die Gruppen Asbest und Chrom-Nickel-haltige-Schweißrauche höchstsignifikant (t-Test für unverbundene Stichproben: $p = 0,001$) und für die Gruppe PAH hochsignifikant ($p = 0,004$).

Die Patienten der Expositionsgruppe SiO_2 waren im Durchschnitt 1,6 Jahre älter als die Patienten des SKR. Dieser Unterschied ist mit $p = 0,150$ nicht signifikant.

5.5 Studiengruppe: Rauchen als Confounder

5.5.1 Anteil Raucher

In der Studiengruppe waren 256 Patienten Raucher (89,8%) und 29 Patienten Nichtraucher (10,2%). Als Raucher qualifizierten derzeitige oder ehemalige Raucher. Als Nichtraucher wurden in dieser Studie ausdrücklich nur Patienten mit negativer Raucheranamnese berücksichtigt.

Tabelle 5-10: Studiengruppe: Anteil Raucher

	BK-Anzeige N (%)	BK-Non-Anzeige N (%)	Gesamt N (%)
Raucher	178 (89,4%)	78 (90,7%)	256 (89,8%)
Nichtraucher	21 (10,6%)	8 (9,3%)	29 (10,2%)
Gesamt	199 (100%)	86 (100%)	285 (100%)

In der Gruppe BK-Anzeige waren 89,4 % der Patienten Raucher. In der Gruppe der BK-Non-Anzeige lag dieser Anteil bei 90,7 %. Der prozentuale Unterschied von 1,3% ist mit $p = 0,834$ nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test). Der Anteil an Rauchern ist in der BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige Gruppe annähernd gleich.

5.5.2 Pack years

Tabelle 5-11: Pack years: Studiengruppe

	BK-Anzeige	BK-Non-Anzeige
pack years ¹ (± SD)	45,3 (±24,1) N=178	45,6 (±19,3) N=78

¹ Mittelwert

Die Patienten der Gruppe BK-Anzeige gaben an im Durchschnitt 45,3 pack years geraucht zu haben.

In der Gruppe BK-Non-Anzeige wurde bei Stellung der Erstdiagnose Bronchialkarzinom im Durchschnitt ein Zigarettenkonsum von 45,6 pack years angegeben.

Die angegebene Höhe an pack years war in der Gruppe BK-Non-Anzeige 0,3 Jahre höher als in der Gruppe BK-Anzeige. Dieser Unterschied war mit $p = 0.91$ nicht signifikant (t-Test für unverbundene Stichproben).

5.5.3 Pack years: BK-Anzeige vs. BK-Non-Anzeige

Das Rauchverhalten wurde in diesem Schritt für die BK-Einzelexpositionen (Zeilen) bewertet und mit der BK-Non-Anzeige-Gruppe (rechte Spalte) verglichen.

Tabelle 5-12: Pack years: BK-Anzeige (Einzelexpositionen) vs. BK-Non-Anzeige (t-Test für unverbundene Stichproben)

			BK-Non-Anzeige pys [Jahre] ¹ (± SD)
			45,6 (±19,3)
BK-Anzeige pys [Jahre] ¹ (± SD)	Asbest	47,4 (±22,5)	t-Test p=0,579
	PAH	48,3 (±20,3)	t-Test p=0,449
	Cr-Ni-SR	42,2 (±19,5)	t-Test p=0,415
	SiO ₂	40,8 (±21,6)	t-Test p=0,212

¹ Mittelwert

Die Anzahl der pack years lag bei den Expositionsgruppen SiO₂ und Cr-Ni-Schweißrauche unter der Anzahl der Gruppe BK-Non-Anzeige. Diese Ergebnis ist mit p= 0,212 und p=0,415 nicht signifikant.

Die Anzahl der pack years der Expositionsgruppen Asbest und PAH lag über der Anzahl der Gruppe BK-Non-Anzeige. Dieses Ergebnis ist mit p=0,579 und p=0,449 nicht signifikant.

5.5.4 Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher und Nichtraucher vs. SKR

Deutliche Unterschiede im Erkrankungsalter zwischen Rauchern und Nichtrauchern wurden für die Patienten der Studiengruppe gesehen, die gegenüber Asbest bzw. polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen exponiert waren. Ein Unterschied von 0,3 Jahren wurde bei Rauchern und Nichtrauchern gesehen, die gegenüber SiO₂ exponiert waren. In der Gruppe Cr-Ni-Schweißrauche war das Erkrankungsalter für beide Gruppen identisch.

Tabelle 5-13: Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher vs. Nichtraucher

Bronchialkarzinome BK-Anzeige	Raucher	Nichtraucher
	Alter [Jahre] ¹ (± SD) %	Alter [Jahre] ¹ (± SD) %
Asbest N=121	62,7 (±9,6) 91%	65,7 (±9,0) 9%
PAH N=67	61,7 (±9,7) 85%	66,1 (±9,7) 15%
SiO ₂ N=54	67,6 (±8,5) 87%	67,9 (±5,2) 13%
Cr-Ni-SR N=36	61,4 (±7,9) 89%	61,4 (±8,0) 11%

¹ Mittelwert

Im Folgenden wird das Alter der Raucher und Nichtraucher der Expositionsgruppen (Zeilen) mit dem Alter der Patienten, die dem SKR (3 und 6 Spalte) gemeldet wurden, verglichen.

Tabelle 5-14: Diagnosealter: Einzelexpositionen vs. SKR unter Berücksichtigung des Confounders Rauchen (t-Test für unverbundene Stichproben)

	Bronchialkarzinome				
	BK-Anzeige Raucher Alter [Jahre] ¹ (± SD)	SKR Alter [Jahre] ¹ (± SD)		BK-Anzeige Nichtraucher Alter [Jahre] ¹ (± SD)	SKR Alter [Jahre] ¹ (± SD)
		66,0 (±9,5) N=3484			66,0 (±9,5) N=3484
Asbest	62,7 (±9,6) N=112	t-Test p=0,001*		65,7 (±9,0) N=11	t-Test p=0,812
PAH	61,7 (±9,7) N=57	t-Test p=0,001*		66,1 (±9,7) N=10	t-Test p=0,962
SiO ₂	67,6 (±8,5) N=47	t-Test p=0,254		67,9 (±5,2) N=7	t-Test p=0,598
Cr-Ni-SR	61,4 (±7,9) N=32	t-Test p=0,09	61,4 (±8,0) N=5	t-Test p=0,286	

¹ Mittelwert

Im Vergleich mit dem SKR wurde ein signifikant jüngeres Diagnosealter für die Gruppe der Raucher, die gegenüber Asbest und oder PAH exponiert waren, gesehen. Diese Unterschiede sind mit p = 0,001 höchstsignifikant.

In der Gruppe der SiO₂ exponierten Patienten waren sowohl Raucher als auch Nichtraucher älter als die Patienten des SKR. Dieser Altersunterschied von 1,6 bzw. 1,9 Jahren war nicht signifikant. In der Gruppe Chrom-Nickelschweißrauche waren sowohl Raucher als auch Nichtraucher 4, 6 Jahre jünger als die Patienten des SKR. Diese Unterschiede waren mit p = 0,09 und p = 0,29 nicht signifikant.

5.6 Latenzzeit

In dieser Auswertung wurden alle Expositionen der Studiengruppe berücksichtigt, bei denen die exakte Latenzzeit bestimmbar war. Für die Latenzzeiten gilt, ebenso wie für die Berechnung des mittleren Durchschnittsalters für die einzelnen Expositionen, dass es hier aufgrund möglicher Mehrfachexpositionen zu Überschneidungen kommt. Daher überschreitet die Anzahl der Latenzzeiten (N = 277) die Anzahl der Patienten in der Gruppe BK-Anzeige (N = 199).

Tabelle 5-15: Latenzzeit Bronchialkarzinom: Einzelexpositionen

Bronchialkarzinome	Latenzzeit [Jahre] ¹ (± SD)
Asbest N=121	43,3 (±11,2)
PAH N=66	42,9 (±12,4)
SiO ₂ N=54	49,5 (±10,4)
Cr-Ni-SR N=36	40,4 (±11,5)

¹ Mittelwert

Die durchschnittliche Latenzzeit lag zwischen 49,5 Jahren (SiO₂) und 40,4 Jahren (Chrom-Nickel-haltige Schweißrauche). Der direkte Vergleich von Latenzzeit und Diagnosealter zeigt, dass die Gruppe mit dem niedrigsten Erkrankungsalter (61,4 Jahre, Exposition Chrom-Nickel-haltige Schweißrauche) auch die niedrigste Latenzzeit aufweist. Diese Korrelation konnte auch für die übrigen Expositionen gesehen werden (Diagnosealter: PAH 62,4 Jahre, Asbest 62,9 Jahre; SiO₂ 67,6 Jahre).

5.7 Neue BK-Nummer 4115, Synkanzerogenese Asbest und PAH

5.7.1 Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher und Nichtraucher

Die Gruppe Asbest-PAH erfasst alle Fälle, die während ihrer beruflichen Tätigkeit sowohl gegenüber Asbest als auch PAH exponiert waren. Die Gruppe Asbest schließt Patienten ein, die während ihrer beruflichen Tätigkeit mit Asbest, aber nicht mit PAH in Kontakt kamen, umgekehrt gilt dies für die Gruppe PAH. Es konnte bereits gezeigt werden, dass deutliche Unterschiede zwischen dem Erkrankungsalter von Rauchern und Nichtrauchern nach Asbest- oder PAH Exposition bestehen. Daher wurde hier das durchschnittliche Erkrankungsalter von Rauchern und Nichtrauchern in den Spalten 5 und 6 gesondert erfasst.

Tabelle 5-16: Diagnosealter Synkanzerogene Asbest und PAH unter Berücksichtigung des Confounders Rauchen

	Alle Fälle Alter [Jahre] ¹ (± SD)	Relativer Anteil (%)	Raucher Alter [Jahre] ¹ (± SD)	Nichtraucher Alter [Jahre] ¹ (± SD)
Asbest	63,5 (±8,8) N=81	54,7%	63,4 (±9,0) N=74	64,4 (±6,0) N=7
PAH	63,3 (±7,5) N=25	16,9%	62,6 (±7,6) N=19	65,7 (±7,3) N=6
Asbest und PAH	61,7 (±8,4) N=42	28,4%	61,2 (±10,7) N=38	66,7 (±14,0) N=4
Insgesamt	63,0 (±9,2) N=148	100,0%	62,7 (±9,3) N=131	65,4 (±8,2) N=17

¹ Mittelwert

Hierbei fällt auf, dass die exponierten Raucher in jeder Gruppe jünger sind als die Nichtraucher. Die Raucher der Gruppe Asbest und PAH waren mit 61,2 Jahren am jüngsten, gefolgt von der Gruppe PAH (62,6 Jahre), und Asbest (63,4 Jahre).

5.7.2 Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher und Nichtraucher vs. SKR

In der folgenden Tabelle wird das Alter der Raucher und Nichtraucher dieser Expositionsgruppen (Zeilen) mit dem Alter der Patienten, die dem SKR (Spalte 3 und 6) gemeldet wurden, verglichen.

Tabelle 5-17: Diagnosealter Synkanzerogenese Asbest und PAH vs. SKR unter Berücksichtigung des Confounders Rauchen (t-Test für unverbundene Stichproben)

	Raucher Alter [Jahre] ¹ (± SD)	SKR Alter [Jahre] ¹ (± SD)		Nichtraucher Alter [Jahre] ¹ (± SD)	SKR Alter [Jahre] ¹ (± SD)
		66,0 (±9,5) N=3484			66,0 (±9,5) N=3484
Asbest	63,4 (SD±9,0) N=74	t-Test p=0,024*		64,4 (±6,0) N=7	t-Test p=0,672
PAH	62,6 (±7,6) N=19	t-Test p=0,123		65,7 (±7,3) N=6	t-Test p=0,941
Asbest + PAH	61,2 (±10,7) N=38	t-Test p=0,002*		66,7 (±14,0) N=4	t-Test p=0,870

¹ Mittelwert

Im Vergleich mit dem SKR waren, bis auf die Gruppe der Asbest und PAH exponierten Nichtraucher, alle Patienten der hier verglichenen Expositionsgruppen jünger.

Dieser Unterschied war mit 4,8 Jahren für die Patienten der Gruppe Raucher, die sowohl gegenüber Asbest als auch PAH exponiert waren, am größten. Dieses Ergebnis ist mit $p = 0,002$ hochsignifikant.

Die PAH exponierten Raucher waren 3,4 Jahre jünger. Dieses Ergebnis war mit $p = 0,123$ nicht signifikant. Die Asbest exponierten Raucher waren 2,6 Jahre jünger. Diese Ergebnis ist mit $p = 0,024$ signifikant.

Die Altersunterschiede, die zwischen den exponierten Nichtrauchern und dem SKR gesehen wurden, lagen zwischen 0,7 und 1,6 Jahren und waren nicht signifikant.

5.8 Pleuramesotheliom

5.8.1 SKR: Inzidenz (1986-2005)

Zwischen 1986 und 2005 wurden 178 Patienten mit der Diagnose Pleuramesotheliom ins Saarländische Krebsregister aufgenommen.

Gemessen an den Fallzahlen des SKR für die Erstdiagnosen NSCLC und SCLC zusammen (8137 Patienten = 97,9%) bilden die Pleuramesotheliome die anteilmäßig kleinste Gruppe (2,1 %). Im Einzelnen ergab sich damit folgende Häufigkeitsverteilung für die Jahre 1986 bis 2005.

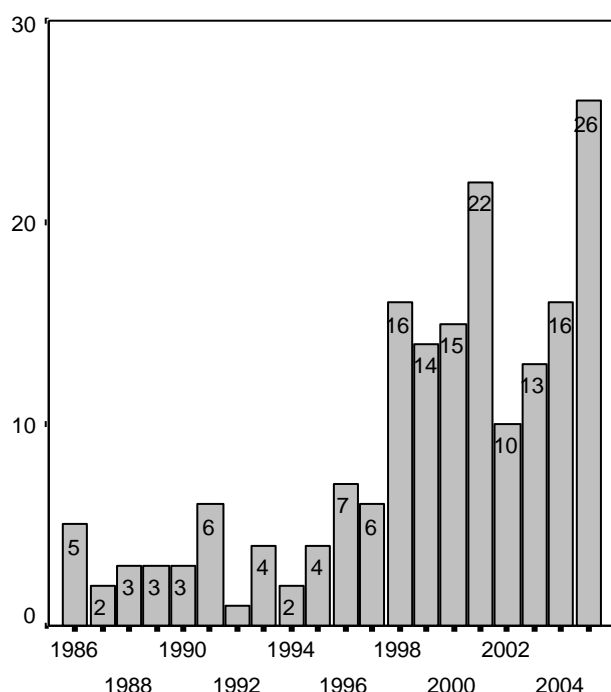


Abbildung 5-6: SKR: Inzidenz Pleuramesotheliom (1986 – 2005)

Ein deutlicher Anstieg der Fallzahlen konnte dabei für den Zeitraum nach 1998 verzeichnet werden. Zwischen 1998 und 2005 wurden dem SKR 132 Fälle gemeldet, was einem prozentualen Anteil von 3,7 % aller gemeldeten malignen Erkrankungen der Lunge und oder Pleura für diesen Zeitraum entspricht.

5.8.2 Studiengruppe: Inzidenz (1998-2005)

Bei 37 Patienten aus der Studiengruppe wurde die Diagnose Pleuramesotheliom gestellt. Dies entspricht 11,5% aller Patienten, die in der Studiengruppe

berücksichtigt wurden und 15,7 % aller BK-Anzeigen der Studiengruppe. Von diesen 37 Patienten wurde bei 34 Patienten (92,0%) anamnestisch eine berufliche Exposition gegenüber Asbest bestätigt. Bei den übrigen 3 Patienten (8,0 %) war dies nicht der Fall. Da es sich bei der Tumorerkrankung Pleuramesotheliom um einen Signaltumor für die Exposition gegenüber Asbest handelt, wurde bei diesen 3 Patienten trotz leerer Anamnese eine Berufsanzeige erstattet. Es wurden somit alle Fälle angezeigt.

Die Fallzahlen für die Diagnose Pleuramesotheliom blieben für den Beobachtungszeitraum nahezu unverändert (siehe Abb. 6).

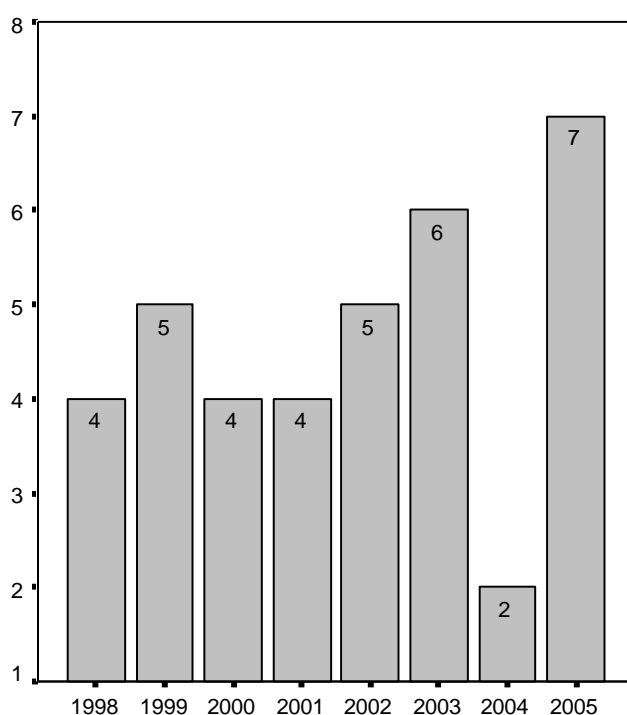


Abbildung 5-7: Studiengruppe: Inzidenz Pleuramesotheliom (1998-2005)

5.8.3 Diagnosealter: Studiengruppe vs. SKR

Das durchschnittliche Alter der Patienten, die dem SKR zwischen 1986 und 2005 gemeldet wurden, betrug 65,7 Jahre ($SD \pm 10,1$ Jahre) und für den Zeitraum, der mit der Studiengruppe verglichen werden kann (1998-2005), 66,9 Jahre. Im Vergleich mit diesen waren die Patienten der Studiengruppe mit 62,4 Jahren im Durchschnitt 4,5 Jahre jünger. Dieses Ergebnis ist signifikant (t-Test für unverbundene Stichproben $p=0,02$).

5.8.4 Latenzzeit

Für die 34 Patienten, bei denen eine berufliche Exposition gegenüber Asbest bestätigt wurde, betrug die Latenzzeit im Durchschnitt 40,9 Jahre (SD \pm 11,3 Jahre).

5.8.5 Rauchen als Confounder

Tabelle 5-18: Pleuramesotheliom Häufigkeiten: Raucher vs. Nichtraucher

	Anzahl (N)	(%)
Raucher	19	51,4%
Nichtraucher	18	48,6%
Gesamt	37	100,0%

Bei den an einem Pleuramesotheliom erkrankten Patienten war der Anteil an Rauchern und Nichtrauchern annähernd gleich hoch.

6 Diskussion

6.1 Patienten

6.1.1 Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden (insbesondere Frauen)

Zunächst wurden 41 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien dieser Studie nicht erfüllten. Von diesen Patienten wurde bei fünf die Diagnose außerhalb des Beobachtungszeitraums gestellt. Bei den übrigen 36 Patienten waren die histologischen Kriterien nicht erfüllt.

Nach Auswertung unserer Daten zeigte sich, dass während des Beobachtungszeitraums dieser Studie 18 Frauen wegen einer malignen Erkrankung der Lunge und oder Pleura vorgestellt wurden. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte statistisch kein sinnvoller Vergleich zwischen den Patientinnen, die in Homburg betreut wurden, und den Patientinnen, die dem Saarländischen Krebsregister gemeldet wurden, durchgeführt werden. Sie wurden daher ausgeschlossen. Die geringe Fallzahl an weiblichen Patienten war unerwartet, daher gilt diesem Umstand hier besondere Beachtung.

Während der Anteil der berufsbedingten Bronchialkarzinome bundesweit auf etwa 10-15% bei den Männern geschätzt wird, liegt er bei den Frauen bei etwa 5% (56). Bei 285 vorgestellten männlichen Patienten wäre unter Berücksichtigung dieser prozentualen Verteilung mit 95 bis 143 weiblichen Patienten in dieser Studie zu rechnen gewesen. Der Frauengesundheitsbericht der Bundesregierung von 2001 machte auf diesen Unterschied aufmerksam (12). Von den 81.488 bei den gewerblichen Berufsgenossenschaften im Jahr 1996 eingegangenen Verdachtsanzeigen wurde insgesamt ein Viertel anerkannt, davon entfielen fast 90% auf Männer und rund 10% auf Frauen (12). Es zeigen sich somit unterdurchschnittlich wenig anerkannte Berufskrankheiten bei Frauen. Inwieweit dies auf eine geschlechtsspezifische Anerkennungspraxis zurückzuführen ist konnte nicht ermittelt werden (21). Aus dem Bericht der Europäischen Agentur für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei arbeitsbedingten Erkrankungen aus dem Jahr 2006 geht hervor, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Beschäftigungen auch unterschiedliche

Belastungen und Arbeitsbedingungen mit sich bringen (54). Arbeitsbedingte Risiken für die Gesundheit und die Sicherheit von Frauen würden im Vergleich zu denen für Männer vernachlässigt. So üben Frauen häufiger Tätigkeiten im Niedriglohnsektor aus, arbeiten überdurchschnittlich oft in Teilzeit und Beschäftigungsverhältnissen, in denen die Rahmenbedingungen nicht klar definiert sind (12,54). Bei Gefahren in der Arbeitswelt wird eher der Arbeitnehmer am Hochofen in der Stahlindustrie wahrgenommen als die Arbeitnehmerin in Pflegeeinrichtungen, im Gastronomiegewerbe oder im Büro (12). Darüber hinaus sei der Kenntnisstand über berufsbedingte Krebserkrankungen am Arbeitsplatz bei Frauen noch lückenhaft, da in der aktuellen Studienlage die Aspekte Geschlecht und Berufe, die überwiegend von Frauen ausgeübt werden, unzureichend berücksichtigt seien (54). Laut WHO Report von 2002 kommen jedoch etwa 20-30% der Männer und 5-20% der Frauen während ihres Arbeitslebens mit lungenkanzerogenen Substanzen in Kontakt (19).

6.1.2 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden

Im direkten Vergleich wurden in dieser Studie etwa neunmal so viele Patienten mit der Diagnose Bronchialkarzinom als Pleuramesotheliom vorgestellt.

Aus den von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) veröffentlichten Daten für den Zeitraum 1978 und 2003 geht hervor, dass in den alten Bundesländern etwa so viele Bronchialkarzinome (9022 Fälle) wie Pleuramesotheliome (8518 Fälle) anerkannt wurden (21,77). Da das Pleuramesotheliom als Signaltumor für die Exposition gegenüber Asbest gilt, ist die relativ hohe Anzahl an anerkannten Fällen, bei relativ niedriger Inzidenz, nachvollziehbar.

6.2 Bronchialkarzinom

6.2.1 Aufteilung der Studiengruppe in BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige

In dieser Studie wurden 285 Patienten eingeschlossen, die an einem Bronchialkarzinom erkrankten. Grundsätzlich wurde die Forderung gestellt zwischen hoch- und niedrig exponierten Patienten zu unterscheiden. Um dieser Differenzierung vollends gerecht zu werden wäre der Zugang zu den berufsgenossenschaftlichen Ermittlungsergebnissen erforderlich gewesen. Bei den in dieser Studie gestellten BK-Anzeigen konnte nur in 7 Fällen eine berufsgenossenschaftliche Rückmeldung verzeichnet werden, so dass als Surrogat

für diese Unterscheidung das Kriterium der BK-Anzeige herangezogen wurde. Bei allen 285 Patienten, von denen die überwiegende Mehrheit durch die pneumologische Fachabteilung der Universität des Saarlandes vorgestellt wurde, bestand der Verdacht, dass eine Exposition gegenüber karzinogenen Noxen am Arbeitsplatz vorlag. Nach ausführlicher Berufsanamnese wurde in 199 Fällen eine BK-Anzeige erstattet. Im vorangegangenen Abschnitt wurde bereits deutlich gemacht, dass bundesweit die Anzahl der anerkannten Bronchialkarzinome etwa der Anzahl an anerkannten Pleuramesotheliomen entspricht.

So gesehen wäre der in dieser Studie gesehene Anteil an berufsbedingten Bronchialkarzinomen (N=199) verglichen mit dem Anteil an Pleuramesotheliomen (N=37) deutlich überschätzt. Auf der anderen Seite spiegelt sich dabei auch grundlegend die Problematik in der Anerkennungsfähigkeit des Bronchialkarzinoms als Berufserkrankung wieder, da histopathologisch kein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber einer Noxe und der Entstehung eines malignen Tumors nachweisbar ist (77). Die maßgebliche arbeitsmedizinische Herausforderung besteht daher in der retrospektiven Expositionsbewertung. Dass diese Einschätzung häufig schwierig ist, zeigt ein Vergleich der jährlichen Neuerkrankungen an Lungenkrebs und der Anzahl an berufsgenossenschaftlich anerkannten Fällen. Ausgehend von etwa 35000-45000 Neuerkrankungen pro Jahr und einem konservativ geschätzten Anteil von 10% an beruflich ausgelösten Bronchialkarzinomen wäre mit 3500 – 4500 berufsgenossenschaftlich anerkannten Fällen zu rechnen gewesen (16,8,77). Tatsächlich wurden zwischen 1978 und 2003, die vorliegenden Daten der neuen Bundesländer ab 1991 berücksichtigt, weniger als 1000 Fälle pro Jahr anerkannt (56,77). Dabei gilt für die versicherungsrechtliche Anerkennungsfähigkeit des Bronchialkarzinoms häufig das arbiträr gewählte Kriterium der Risikoverdopplung. Mit einer Zunahme an Erkrankungen ist verständlicherweise bereits unter diesem Wert zu rechnen.

6.2.2 Studiengruppe und Expositionen (BK-Anzeige)

Bei den untersuchten Expositionen handelte es sich in abnehmender Häufigkeit um Asbest, PAH, SiO₂ und Cr-Ni-Schweißrauche. Diese Verteilung entspricht im Wesentlichen der erwarteten Häufigkeitsverteilung in den alten Bundesländern zwischen 1978 und 2003 (77). Bis zu diesem Zeitpunkt lagen keine genauen Angaben für Pyrolyseprodukte aus

organischen Materialien vor. Diese wurden durch die Öffnungsklausel § 9 Abs.2 SGB VII angezeigt.

Gemäß der gängigen versicherungsrechtlichen Praxis wurden die hier untersuchten Noxen, mit denen die Patienten in Kontakt kamen, als Einzelexpositionen evaluiert.

Da Arbeitnehmer aber in der Regel mehrfach exponiert sind, sind synergistische Effekte zu erwarten (53). Die Bewertung von synergistischen Effekten stellt jedoch hohe Anforderungen an das Studiendesign und die Studiengröße. Es wäre beispielsweise erforderlich eine Vielzahl von Untergruppen zu bilden, die Einzel- bzw. Mehrfachexpositionen sowie maßgebliche Confounder berücksichtigen. In der Stellungnahme zum Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin zur Synkanzerogenese wurde dieses Problem mehrfach aufgegriffen. Prof. Hallier fasste dies so zusammen: „ Je mehr Variablen Sie in eine Studie einführen, um so komplizierter wird es; umso kleiner die „n“ die Sie tatsächlich haben, also Personen, die gegen beide oder mehr Noxen exponiert sind“ (53). Umgekehrt bedeutete dies nach Greenland, dass zur Sicherung von Interaktionseffekten ein geschätzter vier- bis zehnfacher Studienumfang notwendig wird (42). Aufgrund dieser Problematik wird bis heute in der internationalen epidemiologischen Literatur die Veröffentlichung von Pastorino et al. von 1984 als publiziertes Studienbeispiel zur gemeinsamen Lungenkrebswirkung von PAH und Asbest am Arbeitsplatz herangezogen (67).

Um dieser Thematik auch nur ansatzweise gerecht zu werden wurde sie in unserer Arbeit, anlässlich der neu anerkannten Berufserkrankung Lungenkrebs durch das Zusammenwirken von Asbest und PAH, gesondert behandelt.

6.3 Inzidenz und Histologie Bronchialkarzinome

6.3.1 Saarländisches Krebsregister

Innerhalb des Zeitraums von 1986 – 2005 stieg die Anzahl der dem SKR gemeldeten Bronchialkarzinome von 333 Fällen/Jahr auf 463 Fälle/Jahr an.

Bundesweit ist laut des vom Robert Koch Institut veröffentlichten Berichtes Krebs in Deutschland von 2008 die Anzahl der neu aufgetretenen Bronchialkarzinome rückläufig (8,14). Wurde 1990 der Höhepunkt mit etwa 80 Fällen pro 100 000 Einwohnern erreicht, so waren es 2003-2004 nur noch 65.1 Fälle pro 100 000 Einwohner und Jahr (14). In der altersstandardisierten Inzidenz für die einzelnen Bundesländer für das Jahr 2003-2004 wurden im Saarland 80.4 Neuerkrankungen

pro 100 000 Einwohner registriert. Bundesweit wies nur Bremen mit 86.9 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohnern eine höhere Inzidenz als das Saarland auf (14).

Der inhalative Nikotinabusus gilt mit etwa 90 % als Hauptnoxo für die Entstehung von Bronchialkarzinomen. Mit der zweithöchsten Inzidenz an Bronchialkarzinomen bundesweit korrelieren daher die Schätzungen von John und Hanke aus dem Jahr 2001, denen zufolge die Mortalität, die dem Tabakkonsum zuzuschreiben ist, im Saarland die zweithöchste in Deutschland ist (50). Die Sozialstudie Saar, 2009, bestätigte, dass die Anzahl der männlichen Raucher über dem bundesweiten Durchschnitt liegt (31).

6.3.2 SKR: Inzidenz NSCLC und SCLC (1986-2005)

Das Verhältnis von NSCLC zu SCLC wird in der Regel mit 8:2 bzw. in jüngerer Literatur mit 9:1 angegeben (81,80,48). Dies spiegelt den Trend wider, der für das Patientenkollektiv des SKR gesehen wurde. Es fällt auf, dass die Inzidenz des NSCLC zunimmt, während die Inzidenz des SCLC zurückgeht.

Diese Beobachtung wirkt zunächst widersprüchlich, da für das SCLC das Rauchen als Hauptagens verantwortlich gemacht wird.

Govindan R. et al. konnten in einer großen epidemiologischen Studie in den USA zeigen, dass die Inzidenz des SCLC zwischen 1986 und 2002 von 17,26% auf 12,95% zurückging (40). Hierfür werden im Wesentlichen Veränderungen des Rauchverhaltens als Ursache gesehen. Diese sind der Wechsel von filterlosen zu Filterzigaretten sowie der Trend zu Zigaretten mit niedrigerem Nikotingehalt (40), (33). Filterzigaretten begünstigen, dass die Temperatur des inhalierten Rauches niedriger ist. Der niedrigere Nikotingehalt wird durch eine tiefere Inhalation kompensiert. Dadurch wiederum sieht man eine Zunahme des peripheren Bronchialkarzinoms, vor allem des Adenokarzinoms und eine Abnahme des vorwiegend zentral gelegenen SCLC (33).

Eine weitere Erklärung für die Abnahme des SCLC liegt darin begründet, dass Tumore, die in der Vergangenheit noch als SCLC eingeteilt wurden, heute, aufgrund der veränderten Klassifikation, den NSCLC mit neuroendokrinem Charakter zugeordnet werden (33).

6.3.3 Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC (1998-2005)

Der jährliche Zuwachs an NSCLC in der Studiengruppe spiegelt den Trend wider, der für das Kollektiv des SKR gesehen wurde. Bei einer relativ kleinen Anzahl an Neudiagnosen konnte im Vergleich zum SKR das rückläufige Auftreten des SCLC nicht bestätigt werden.

6.3.4 Studiengruppe: Inzidenz NSCLC und SCLC unter dem Aspekt der BK-Anzeige (1998-2005)

In einer ersten Übersicht zeigt sich, dass der Anteil an NSCLC in der Gruppe BK-Anzeige mit 89,9 % höher war als in Gruppe BK-Non-Anzeige, 82,6%. Daraufhin wurde eruiert, inwieweit dieses Ergebnis im Vergleich mit dem SKR relevant war, ob diese Unterschiede auf bestimmte Expositionen zurückzuführen sind und welche Gründe für die Abweichungen vorliegen können.

6.3.4.1 Inzidenz NSCLC und SCLC: Studiengruppe vs. SKR (1998-2005)

Der Anteil an NSCLC in der Gruppe BK-Anzeige war mit 89,9% höher als der der Patienten des SKR (79,4%). Dieser Unterschied war höchstsignifikant. Zwischen der Gruppe BK-Non-Anzeige (82,6%) und den Patienten des SKR bestand kein signifikanter Unterschied.

6.3.4.2 Inzidenz NSCLC und SCLC: BK-Anzeige (Einzelexpositionen)

Bei weiterer Differenzierung der Gruppe BK-Anzeige nach Expositionen zeigte sich, dass der Anteil der NSCLC bei allen vier untersuchten Expositionen in einem vergleichbaren Maße erhöht war (PAH 88%, Cr-Ni-SR 89%, Asbest u. SiO₂ 91%). Ob berufsbedingte Expositionen gegenüber Karzinogenen in erhöhtem Maße mit bestimmten Tumorstadien in Verbindung stehen, wurde bereits vielfach diskutiert. Eine Reihe von Untersuchungen sprechen für eine relative Zunahme von Plattenepithel- und Adenokarzinomen im Vergleich zu SCLC. Vena et al. zeigten, dass ein steigendes Risiko für das Plattenepithelkarzinom mit zunehmender Expositionsdauer gegenüber Lungenkarzinomen sowohl für Raucher als auch Nichtraucher besteht (86). Darüber hinaus wurde in dieser Studie bei leichten Rauchern ein erhöhtes Risiko für das Adenokarzinom nach beruflicher Exposition gegenüber Lungenkarzinomen generell und ein Anstieg an SCLC nach Asbestexposition gesehen (86). In der bevölkerungsbasierten Fall-Kontroll-Studie

von Becher et al. wurde das höchste relative Risiko nach beruflicher Exposition gegenüber Mineralstäuben für das Plattenepithelkarzinom festgestellt (9). Ein genereller Anstieg von NSCLC wurde in der Fallkontrollstudie von de Klerk nach Exposition gegenüber Krokydolith ermittelt (26).

Polymorphismen von Genen, die die DNA Reparatur kodieren, können einen Effekt auf die Entstehung von Lungenkrebs haben. Butkiewicz et al. untersuchten, inwiefern der Polymorphismus eines einzelnen Nukleotids des XPA Genes (Guanin/Adenin) in Verbindung mit dem erhöhtem Risiko für das Auftreten von Adenokarzinomen steht. Rauchen erhöhte in dieser Studie das Lungenkrebsrisiko für alle Histologien, wobei bei starken Rauchern das Adenokarzinom häufiger auftrat (20). Auch hier wurde das gehäufte Auftreten von Adenokarzinomen dem veränderten Rauchverhalten, hin zu sogenannten „leichten Zigaretten“, zugeschrieben. So wird argumentiert, dass bei diesen der Anteil an Nitrosaminen höher ist als bei Zigaretten mit hohem Nikotin- und Teergehalt. Im Tierexperiment konnte bereits gezeigt werden, dass 4-metylnitrosamino-1-3-pyridyl-1-Butanon Adenokarzinome in Ratten verursacht (20). Des Weiteren wurde ein leicht erhöhtes Risiko für Adenokarzinome nach der Exposition gegenüber Asbest, Arsen und Polyvinyl-Chloriden ermittelt. Die Autoren betonten, dass die derzeitige Studienlage es nicht zulässt eine einzelne berufsbedingte Noxe mit einem deutlich erhöhtem Risiko für das Auftreten von Adenokarzinomen in Verbindung zu bringen (20). Das homozygote Allel AA des XPA Gens, das mit einer erhöhten Lungenkrebsinzidenz assoziiert wird, hatte letztendlich keinen messbaren Einfluss auf die Inzidenz von Lungenkrebs nach berufsbedingter Exposition (20).

In einer Fall-Kontrollstudie von MacArthur et al. wurden 2998 Fälle von Lungenkrebs, die zwischen 1983 und 1990 diagnostiziert wurden, untersucht. Dabei wurde unter anderem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen in den Berufszweigen Metallverarbeitung, Ölraffinerien und Kohle weiterverarbeitende Industrie gesehen. Adenokarzinome waren verstärkt mit der Metall verarbeitenden Industrie, Maschinenbau, Isolierungsarbeiten und der Landwirtschaft assoziiert, während für das SCLC ein erhöhtes Risiko in der primären Metall verarbeitenden Industrie, Gießereien, Betonverarbeitung und dem Transportwesen gesehen wurde (60). Die Autoren wiesen darauf hin, dass, obgleich die Zusammenhänge zwischen beruflicher Exposition und dem gehäuften Auftreten von bestimmten Lungenkarzinomhistologien bereits in einer Reihe von Studien bemerkt wurden, es

weiterer Studien bedarf, die primär darauf abzielen diese Zusammenhänge zu untersuchen (60). Dass dieser Aspekt weiterhin kontrovers zu diskutieren ist, konnte bereits in einer aus unserem Hause stammenden Studie aus dem Jahr 1990 gezeigt werden. Dabei wurde untersucht, ob eine Assoziation zwischen beruflicher Exposition, dem Diagnosealter und der Tumorhistologie besteht. Hinsichtlich der Tumorhistologie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen hochexponierten Berufsgruppen und nicht- bzw. fraglich exponierten Berufsgruppen aufgezeigt werden (11).

6.4 Diagnosealter

6.4.1 SKR (1986-2005)

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Patienten, die dem SKR gemeldet wurden, stieg zwischen 1985 und 2005 von 62,3 auf 67,2 Jahre an. Dabei zeigte sich, dass das SCLC im Durchschnitt 2 - 2,5 Jahre früher diagnostiziert wurde als das NSCLC. Die Tumorverdoppelungszeit des SCLC ist mit etwa 65 Tagen deutlich kürzer als die des Plattenepithel- oder Adenokarzinoms (35). Ein jüngeres Alter bei der Erstdiagnose SCLC könnte folglich dadurch erklärt werden, dass Tumorgenese und Proliferation schneller ablaufen. Darüber hinaus fällt das SCLC häufig durch klinische Beschwerden auf, die Folge der frühen Fernmetastasierung bzw. paraneoplastischer Syndrome sind.

Das Robert Koch Institut berechnete für das Jahr 2000 bundesweit ein mittleres Erkrankungsalter des Bronchialkarzinoms von 67 Jahren (16). Für das Berichterstattungsjahr 2008 wurde ein mittleres Erkrankungsalter von 69 Jahren ermittelt (7). Daraus geht hervor, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter für das Bronchialkarzinom nicht nur im Saarland sondern auch bundesweit ansteigt. Es wäre denkbar, dass die abnehmende Inzidenz des SCLC einen wesentlichen Einfluss auf den graduellen Anstieg des durchschnittlichen Erkrankungsalters hat. Aus arbeitsmedizinischer Sicht ist anzuführen, dass für den Zeitraum nach 1978, aufgrund von intensivierten Arbeitsschutzmaßnahmen, ein maßgeblicher Rückgang der Belastung gegenüber Karzinogenen am Arbeitsplatz zu verzeichnen war, so dass dadurch der Anstieg des mittleren Erkrankungsalter für berufsbedingte Bronchialkarzinome bedingt sein könnte (21). Zur Klärung der Frage, ob das mittlere Erkrankungsalter der Studiengruppe von dem der Patienten, die dem SKR gemeldet

wurden, abweicht, war es daher erforderlich identische Erhebungszeiträume zu berücksichtigen.

Für diesen Vergleich wurden NSCL und SCLC zusammengefasst, da die aktuelle Datenlage zu berufsbedingten Bronchialkarzinomen keine weitere Differenzierung in Bezug auf das mittlere Erkrankungsalter erlaubt.

6.4.2 Studiengruppe vs. SKR

Im direkten Vergleich mit dem SKR zeigte sich, dass die Patienten der Gruppe BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige jünger waren als die Patienten des SKR (1,8 bzw. 1,5 Jahre). Dieses Ergebnis war für die Gruppe BK-Anzeige hochsignifikant und für die Gruppe BK-Non-Anzeige nicht signifikant.

Es fällt auf, dass bei dieser ersten Differenzierung der Studiengruppe in BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige-Gruppe nur ein geringer Unterschied des mittleren Erkrankungsalters besteht (BK-Anzeige 64,2 Jahre; BK-Non-Anzeige 64,5 Jahre).

Dafür gibt es mehrere mögliche Gründe:

Sowohl bei den Patienten, bei denen eine BK-Anzeige gestellt wurde, als auch bei den Patienten, bei denen diese nicht gestellt wurde, bestand nach der Erstanamnese der Verdacht, dass eine berufsbedingte Erkrankung vorliegen könnte.

Zum anderen verwischt sich die Grenze in der retrospektiven Bewertung der arbeitsbedingten Expositionen, so dass in Grenzfällen die Expositionsunterschiede zwischen den Patienten der Gruppe BK-Anzeige und BK-Non-Anzeige nur marginal sein können. Zu dieser Schlussfolgerung gelangte auch die bereits oben erwähnte Studie unserer Fachabteilung des Jahres 1990, bei der die Unterschiede zwischen fraglich exponierten- und nicht exponierten Patienten als minimal eingeschätzt wurden (11). Abschließend konnten deutliche Unterschiede erst unter Berücksichtigung der Einzelexpositionen bewertet werden.

6.4.3 Studiengruppe-BK-Anzeige (Einzelexpositionen) vs. SKR

6.4.3.1 Asbest

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Gruppe BK-Anzeige Asbest ist mit 62,9 Jahren hochsignifikant niedriger als das der Gruppe SKR mit 66 Jahren.

Für die kanzerogene Wirkung von Asbest liegen mehrere Pathomechanismen vor:

1. Eine direkte Interaktion von Noxe und Zielzellen, z.B. pulmonalen Epithelzellen. Asbestfasern stehen in der Zelle in direktem Kontakt mit Chromosomen und Spindelfasern und führen so zu einer unvollständigen Separation der Chromosomen. Dabei kommt es zu Chromosomenbrüchen (klastogener Effekt) und Schädigungen des Spindelapparates (aneugener Effekt), (59,39,49).
2. Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, die zu Mutationen und Chromosomenschäden führen (51,3,66,83,85).
3. Fe^{2+} und Fe^{3+} abhängige Bildung von Hydroxylradikalen. Redoxaktives Eisen (Fe^{2+} , Fe^{3+}) wird von der Oberfläche von Asbestfasern freigesetzt und ist an der Generierung von Hydroxyl-Radikalen, Wasserstoffperoxid und Dioxid beteiligt. Diese durch Eisen katalysierte Reaktion ist als Haber-Weiss Reaktion bekannt (38,37).
4. Stimulation der Proliferation von Zielzellen (51).
5. Chronische entzündliche Reaktionen, begünstigt durch hohe Biopersistenz, mit anhaltender Abgabe von reaktiven Sauerstoffspezies, Zytokinen und Wachstumsfaktoren (51,43,79).

In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass sowohl eine Dosis-Wirkungsbeziehung als auch eine Dosis-Zeitbeziehung besteht (84,13). Je höher die applizierte Noxe, desto höher war die Anzahl der Tiere, die an einem Tumor erkrankten und desto kürzer war die Zeitspanne bis zum Auftreten einer Tumorerkrankung. So kann sich die krebserzeugende Wirkung eines Arbeitsstoffes sowohl in der Erhöhung des Tumorrisikos als auch in der Vorverlagerung des Erkrankungsalters äußern (53,63,13). Nachdem der pathomechanische Wirkmechanismus von Asbest mit einer beschleunigten Tumorgenese vereinbar ist und dieser in tierexperimentellen Studien nachgewiesen wurde, stellt sich grundsätzlich die Frage wie die Ergebnisse dieser Studie im bundesweiten Vergleich einzuordnen sind. Die hierzu vorliegende Studie der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) erfasst den Zeitraum von 1978 – 2003. Für diesen und alle folgenden Vergleiche der beiden Studien sind folgende Unterschiede kritisch zu beachten:

1. Das durchschnittliche Erkrankungsalter des Bronchialkarzinoms nimmt im Saarland und bundesweit zu. Dies ist ausdrücklich bei der Bewertung von unterschiedlichen Erfassungszeiträumen zu berücksichtigen.
2. Das Durchschnittsalter der saarländischen Bevölkerung bei Erstdiagnose Lungenkrebs liegt unter dem bundesweiten Durchschnitt. (SKR 66 Jahre [1998 – 2005], Robert-Koch-Institut 68- bzw. 69 Jahre [Beobachtungsjahr 2002 bzw. 2006])
3. Ein Vergleich des Erkrankungsalters der DGUV-Studie und den bundesweiten Krebsregistern liegt nicht vor.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter für asbestinduzierte Bronchialkarzinome lag in unserer Studie bei 62,9 Jahren und bei den Patienten der DGUV bei 65,5 Jahren (21). Das durchschnittliche Erkrankungsalter für das Bronchialkarzinom im Saarland und bundesweit steigt an. Dies wertet die Vorverlagerung des in dieser Studie gesehenen Erkrankungsalter im Vergleich mit dem Ergebnis der DGUV auf. Dennoch zeigt sich, dass das Erkrankungsalter der Lungenkrebserkrankungen im Saarland weniger ansteigt als bundesweit. Letztendlich ist es zur Bewertung etwaiger Unterschiede einer Linksverschiebung erforderlich, dass Seitens der DGUV ein Vergleich des Erkrankungsalters mit der bundesweiten Durchschnittsbevölkerung erfolgt.

Ein weiterer Aspekt, der die Vergleichbarkeit der Daten dieser Studie mit denen der DGUV erschwert, betrifft die Anerkennungsfähigkeit des Bronchialkarzinoms als Berufskrankheit. Das Einschlusskriterium für diese Studie ist die BK-Anzeige. Das Einschlusskriterium der DGUV ist wesentlich restriktiver. Hier wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen eine Berufserkrankung bereits anerkannt war. Dieser Argumentation folgend wäre für unsere Studie ein höheres Erkrankungsalter als für die Studie der DGUV zu erwarten gewesen, da auch potentiell niedriger exponierte Patienten eingeschlossen wurden. Auf der anderen Seite wird die Diskussion zur neu aufgenommenen Berufskrankheit BK-Nummer 4115 zeigen, dass hier bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit einer deutlichen Vorverlagerung des Erkrankungsalters zu rechnen ist. Diese wurden durch die Berufsgenossenschaften bis zur Einführung der BK-Nummer 4115 versicherungsrechtlich nur entschädigt, wenn die Exposition einer der beiden Noxen die Kriterien zur Anerkennung erfüllte. Alle nicht entschädigungswürdigen BK-Anzeigen fanden folglich keinen Eingang in die Statistik der DGUV.

6.4.3.2 PAH

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Gruppe BK-Anzeige PAH ist mit 62.4 Jahren hochsignifikant niedriger als das der Gruppe SKR mit 66 Jahren.

Die Gruppe der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe erfasst mehrere hundert Verbindungen mit drei bis mehr als sechs Ringsystemen. Von diesen sind bisher etwa 40 arbeitsmedizinisch-toxikologisch untersucht (5). Die WHO hat 1987 Benzo(a)pyren zur Leitsubstanz erklärt. Sie wird folglich als Maßstab und Indikator für die kanzerogene Belastung von PAH verwandt. Es liegen drei wesentliche metabolische Abläufe vor, die für die Mutagenität und Kanzerogenität von PAH verantwortlich gemacht werden (88,44). Die größte Bedeutung wird dabei der Umwandlung von PAH zu hochreaktiven Diolepoxiden zugeschrieben. Diese reagieren mit der Doppelstrang-DNA und bilden kovalente Bindungen mit der DNA, PAH-DNA-Addukte, die bei unzureichender Entfernung durch DNA-Reparaturmechanismen mutagen und kanzerogen wirken können (88,44). Der zweite Mechanismus beinhaltet die Formation eines PAH-Radikal-Kations. Dieses wird durch eine 1-Elektron-Oxidation generiert, eine Reaktion die durch die P450 Peroxidase katalysiert wird (88,53). Ein dritter Mechanismus der PAH-Aktivierung wurde Mitte der 90er Jahre postuliert. Dieser basiert auf der Formation von Quinonen, die zur Bildung von PAH-Quinon-DNA-Addukten führt (88). Hotspots für die mutagene Wirkung von PAH sind die Onkogene p53, K-ras und H-ras (44).

Die drei wesentlichen Pathomechanismen für die genotoxische Wirkung von PAH sind zusammengefasst (88,53,44):

1. Generierung von DNA-Addukten durch PAH-Diolepoxide:

PAH (Oxidation/Cytochrom-P450-Enzyme) → instabiles Arenoxid
(Hydrolyse/ microsomale Epoxidhydrolase) → trans-Dihydrodiol
(Oxidation/Cytochrom-P450-Enzyme) → PAH-Diol-Epoxid → DNA-Addukte

2. Generierung von DNA-Addukten durch PAH-Radikal-Kationen:

PAH (Oxidation/Cytochrom-P-450 Peroxidase) → PAH-Radikal-Kationen
→ DNA-Addukte

3. Oxidative DNA-Schädigung und Bildung von DNA-Addukten durch PAH-o-Quinone:

PAH (Hydrolyse/Cytochrom-P450 Epoxidhydrolase) → Dihydrodiol (Dehydrogenase) → Ketol (Tautomerbildung) → Katechol (Redoxreaktion; Freisetzung von Sauerstoffradikalen) → PAH-o-Quinone → DNA-Addukte

Im Tierversuch wurde ein erhöhtes Auftreten von Tumoren der Lunge nach Inhalation, intratrachealer Instillation und intrapulmonaler Implantation nachgewiesen (44,88,52).

In epidemiologischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Lunge das Hauptzielorgan für die Entstehung maligner Tumore nach Inhalation von PAH ist, gefolgt von Tumoren der Harnblase und der Haut (44).

Für den Zeitraum 1978-2003 veröffentlichte die DGUV ein mittleres Erkrankungsalter von 64,6 Jahren bei nachgewiesener Exposition gegenüber Kokereirohgasen. Dieses mittlere Erkrankungsalter liegt 1,7 Jahre über dem von uns ermittelten Erkrankungsalter. Auch hier gilt, dass synergistische Effekte von Asbest und PAH in den Ergebnissen der DGUV noch nicht berücksichtigt werden konnten. Darüber hinaus trat die BK-Nummer – 4113 2009 neu in Kraft. Während die Patienten unserer Studie via §9 (Abs.2, Sozialgesetzbuch, Siebtes Buch) als „quasi BK-Nummer – 4113“ angezeigt wurden, liegen von Seiten der DGUV hierzu aktuell noch keine Daten vor.

6.4.3.3 Chrom-Nickel haltige Schweißrauche

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der BK-Anzeige Gruppe Cr-Ni-Schweißrauche ist mit 61.4 Jahren hochsignifikant niedriger als das der Gruppe SKR mit 66 Jahren.

Die in der schweißtechnischen Verarbeitung und Bearbeitung von Chrom-Nickel-Stählen bzw. Legierungen entstehenden Emissionen enthalten, je nach Verfahren, in unterschiedlichen Konzentrationen Chrom VI bzw. Chrom III und Nickeloxid Verbindungen (24). Chrom III Verbindungen werden aktuell nach IARC der Gruppe III zugeordnet und werden daher in der Bewertung der Karzinogenität von Chrom-Nickel Schweißrauchen nicht berücksichtigt (44,24). Chrom VI Emissionen sind am höchsten beim Lichtbogenhandschweißen mit umhüllten Stabelektroden (Chrom-Nickel Stahl), gefolgt von Schutzgasverfahren mit hochlegierten Fülldrähten (24). Weitere Verfahren, die zu relevanten Konzentrationen von Chrom-Nickel haltigen

Emissionen führen, sind das Plasmaschmelz- bzw. Laserstrahlschneiden von Chrom-Nickel-Stahl Legierungen (24). Auch beim in der Vergangenheit häufig praktizierten Reparaturschweißen von zinkchromathaltigen Fertigungsbeschichtungen entstehen Chrom VI Verbindungen (24).

Eine Überschreitung der Grenzwerte für Nickeloxide ist vornehmlich beim Metall-Aktiv-Gasschweißen (MAG-Schweißen) mit Massivdraht sowie beim Schneiden von Cr-Ni-Stahl mit Verfahren wie dem Plasmaschmelzschnitten oder Laserstrahlschneiden zu erwarten (24) .

Chrom-Nickel Schweißrauche wurden bisher nicht in der IARC-Gruppe 1 sondern IARC Gruppe 2 B als möglicherweise kanzerogen für den Menschen eingestuft (44). Eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung ist schwierig, da häufig Mischexpositionen, wie beispielsweise gegenüber Asbestfaser-Stäuben sowie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen vorliegen (53).

Aktuell liegen keine eindeutigen tierexperimentellen Studien zur Synkanzerogenese von Chrom-Nickelverbindungen vor (53). Epidemiologische Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Sjoegren et. al. errechneten 1994 in einer Meta-Analyse von fünf Studien, unter Berücksichtigung der Confounder Rauchen und Asbest, ein relatives Risiko von 1,94 (53). Unter Einbeziehung von 31 Kohorten-Studien und 18 Fall-Kontroll-Studien ermittelte Moulin 1997 ein relatives Risiko von 1,38 (53). Bis zur eindeutigen Klärung, ob eine entschädigungspflichtige synkanzerogene Beziehung vorliegt werden in der arbeitsmedizinischen Praxis die Expositionen von Chrom und Nickel als Einzelexpositionen bewertet und angezeigt, BK-Nummern 1103 und 4109.

6.4.3.4 Chrom VI-Verbindungen

Chrom VI - Verbindungen werden durch eine Reihe von intrazellulären Elektronendonatoren, zytoplasmatisch, mikrosomal und mitochondrial, zum stabilen Chrom III reduziert (44,17). In der Reduktion von Chrom VI entstehen Chrom V und Chrom IV, durch die Sauerstoffradikale und reaktive Schwefelverbindungen entstehen (44). Unterschiedliche Pathomechanismen führen zu der Genotoxizität von Cr VI (44,17,2):

1. Oxidative DNA- Schäden durch die Bildung von 8-Oxoguanin wurden in Zellkulturen nachgewiesen, jedoch nicht in vivo.

2. Die Bildung von Chrom III Addukten mit nukleärer DNA (Komplexe mit Chrom III und zellulären Reduktantien wie Ascorbat oder Gluthathion) wurde in Tierversuchen nachgewiesen. Diese scheint der maßgebliche pathogenetische Mechanismus zu sein, der zu einer Reihe von Gen- und Chromosomenschädigungen führt. Die Chrom-DNA-Addukte führen zu Genmutationen, Bildung von DNA-Doppelstrangbrüchen, gefolgt von Chromosomenbrüchen.
3. Dysregulation von Entzündungsprozessen und Tumorwachstum durch Aktivierung von mitogen aktivierten Proteinkinasen ERK-1, ERK 2, JNK und p 38 sowie Phosphorylierung von mitogenen Transkriptionsfaktoren NFkB, ATF-2 und c-Jun.

6.4.3.5 Nickel und seine Verbindungen

Mit Ausnahme von elementarem Nickel hat die IARC Nickelverbindungen generell als krebserzeugend für den Menschen eingestuft (Kategorie I). Nickelmetall wurde als möglicherweise krebserzeugend eingestuft (Kategorie 2 B). Für alle Nickelformen gilt, dass freigesetzte Nickelionen direkt und indirekt mutagen sind (44,17). Unterschiedliche Mechanismen sind hierfür verantwortlich (44,17,2):

1. In Gegenwart von Wasserstoffperoxid konnten in vitro verstärkt oxidative DNA- und Chromatinschädigungen gesehen werden.
2. Katalytisch gesteigerte Bildung von Hydroxylradikalen aus Wasserstoffperoxid unter der Anwesenheit von Nickel.
3. Hemmung der DNA-Reparatur und damit der verstärkenden Wirkung weiterer kanzerogener Noxen. Dieser hemmende Effekt wurde bei oxidativen DNA-Schäden, bei der DNA-Exzisions-Reparatur oder der Reparatur von O-6-Alkylguanin gesehen.

Die DGUV veröffentlichte für die Jahre 1978-2003 ein mittleres Erkrankungsalter von 61,1 Jahren für die BK-Nummer 1103 und 60,6 Jahre für die BK-Nummer 4109. Unter Berücksichtigung der bereits erörterten Studienunterschiede korreliert das Erkrankungsalter für Chrom-Nickel-Schweißrauche von 61,4 Jahren gut mit den Angaben der DGUV.

6.4.3.6 Siliziumdioxid

Das mittlere Diagnosealter der SiO₂ exponierten Patienten lag bei 67,6 Jahren. Diese Patienten waren 1,7 Jahre älter als die Patienten des SKR. Dieser Altersunterschied war nicht signifikant.

Eine eindeutige Klärung für die Pathogenese der Silikose und Bronchialkarzinome nach inhalativer Exposition gegenüber SiO₂ steht bis heute noch aus (44).

Die toxische Wirkung von SiO₂ beruht vermutlich auf einer direkten Interaktion zwischen Zellmembranen bzw. -flüssigkeiten und der kristallinen Oberfläche von Quarz (44,65).

Zusammengefasst werden zwei Mechanismen für die Tumorentstehung durch Quarz verantwortlich gemacht (44,65):

1. Chronisch-Entzündliche Prozesse: Aktivierung von Makrophagen → Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen → persistierende Entzündung → Proliferation → Tumorgenese
2. Oxidativer Stress: Extra- und Intrazelluläre Reaktive Sauerstoffspezies → oxidativer Stress → DNA Schäden, p53 Mutationen, Aktivierung von Onkogenen und Zytokinen → Tumorgenese

In der Bewertung der IARC von 1997 wurde die epidemiologische Beweislage der Karzinogenität von SiO₂ als ausreichend angesehen, um es als humankanzerogen einzustufen (87).

Dennoch wird die Rolle von SiO₂ als Humankanzerogen weiterhin kontrovers diskutiert. Kurihara et al. fassten das Lungenkrebsrisiko durch SiO₂ in Bezug auf das Vorliegen einer Silikose durch eine Metaanalyse zusammen. Dabei konnte ein relatives Risiko von 2,37 bei Vorliegen einer Silikose und 0,96 bei nicht Vorliegen einer Silikose gesehen werden (57). Ein weiteres Ergebnis dieser Metaanalyse war, dass Rauchen das Lungenkrebsrisiko bei silikotischen Patienten deutlich erhöht (57). In der Evaluation „Occupational silica exposure and lung cancer risk“ von Pelucchi et al. wurde ebenfalls eine deutliche Risikoerhöhung für die Erkrankung Lungenkrebs bei Vorliegen einer Silikose gesehen (69).

Im Abschlussbericht „Krebsmorbidity und Krebsmortality saarländischer Steinkohlebergleute in Abhängigkeit von Staubexposition und Pneumokonioseentwicklung“, wurden zwischen 1980 und 2002 Krebsmorbidity und –mortality untersucht (64). Zusammengefasst ergab der Vergleich mit der

saarländischen Durchschnittsbevölkerung keine erhöhtes Mortalitäts- oder Morbiditätsrisiko nach langjähriger Staubexposition im Untertagebergbau (64). Zwar wurde auch hier eine Verbindung zwischen Vorliegen einer Bergarbeiter-Pneumokoniose und dem Auftreten eines Bronchialkarzinoms gesehen, dieses wurde jedoch nicht auf die Staubexposition zurückgeführt (64). Als Erklärung wurde angeführt, dass die Pneumokoniose als „Dispositionsindikator“ für ein später auftretendes Bronchialkarzinom dient (64). Es wurde geschlussfolgert, dass die Quarzexposition im Steinkohlebergbau eine Sonderrolle einnimmt. Trotz langanhaltender Staubexposition sei Kohlegrubenstaub nicht kanzerogen (64).

Sollte diese Schlussfolgerung richtig sein, gäbe es folglich auch keinen plausiblen Grund für eine Linksverschiebung des Erkrankungsalters.

Die Beobachtung, dass eine signifikante Risikoerhöhung für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms nur im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer Silikose, ILO-Klassifikation >1/1, besteht bietet einen weiteren Erklärungsansatz für die fehlende Vorverlagerung des Erkrankungsalters. Dass die Tumorgenese über den eher langsamen Prozess einer chronischen Entzündung als über genotoxische Prozesse verläuft, könnte dazu führen, dass keine Vorverlagerung des Erkrankungsalters gesehen wird.

Die von der DGUV veröffentlichten Daten für den Zeitraum 1978-2003 ergaben für die BK-Anzeige 4112 ein mittleres Erkrankungsalter von 69,8 Jahren und für die BK-Anzeige 4101/4102 ein mittleres Erkrankungsalter von 65,9 Jahren (21). In unserer Studie wurde das Vorliegen einer Silikose als Prädispositionsfaktor nicht berücksichtigt. Es ist daher plausibel, dass sich das von uns errechnete mittlere Erkrankungsalter von 67,6 Jahren zwischen den Werten der DGUV einreicht. Bemerkenswert bleibt in jedem Fall das relativ hohe mittlere Erkrankungsalter für Patienten die gegenüber SiO_2 exponiert waren.

6.5 Studiengruppe: Rauchen als Confounder

6.5.1 Anteil Raucher

Bundesweit wird der Anteil an durch das Rauchen verursachten Bronchialkarzinomen auf 85-90 % geschätzt. Der Anteil an Rauchern oder ehemaligen Rauchern in der Studiengruppe beträgt ca. 90%. Mit diesem Ergebnis liegt die prinzipiell erwartete Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern für die Erkrankung Lungenkrebs vor.

Aus dem prozentualen Anteil an Rauchern in unserer Studie kann jedoch kein Rückschluss auf den Anteil an Rauchern der einzelnen Berufsgruppen und Industriesektoren gezogen werden. Die Information über den Anteil an Rauchern und Nichtrauchern in den einzelnen Berufsgruppen lag uns nicht vor.

Es stellt sich die Frage, ob der Anteil an Rauchern in diesen Berufsgruppen höher, niedriger oder vergleichbar ist mit dem Anteil an Rauchern in der Normalbevölkerung, die an einem Bronchialkarzinom erkrankten.

Die Datenlage dazu ist nicht ganz eindeutig. Überwiegend wird argumentiert, dass der Anteil an Rauchern in sogenannten „Schmutzigen Jobs“ höher ist als in Berufen der Dienstleistungssektoren (23,73,22). Sollte die Annahme richtig sein, dass in diesen Berufszweigen der Anteil an Rauchern höher ist als in der Normalbevölkerung, so müsste sogar geschlussfolgert werden, dass in dieser Studie ein überdurchschnittlich hoher Anteil an Nichtrauchern gesehen wurde. Diese Annahme wird auch durch die konservativ geschätzte additive Wirkung von Asbest, PAH und Rauchen unterstützt. Aufgrund dieser besteht für den exponierten Raucher ein vielfach höheres Risiko an einem Bronchialkarzinom zu erkranken als für den exponierten Nichtraucher. Daher wurde in dieser Studie mit einem wesentlich höheren Anteil an Rauchern als in der Normalbevölkerung gerechnet. Ein nicht unerhebliches Gegengewicht dazu mag darin bestehen, dass der Erkrankung Bronchialkarzinom bei Nichtrauchern aus arbeitsmedizinischer Sicht eine besondere Signalwirkung zukommt.

6.5.2 Pack years

Die Patienten der Studiengruppe gaben im Durchschnitt an zwischen 45,3 pys (BK-Anzeige) und 45,6 pys (BK-Non-Anzeige) geraucht zu haben. Der Unterschied von 0,3 pys zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

Unklar war inwieweit das Rauchverhalten der Studiengruppe mit dem Rauchverhalten der Patienten des SKR vergleichbar ist. Dies kann hier nicht zweifelsfrei beantwortet werden, da bei den Patienten die dem SKR gemeldet wurden der Confounder Rauchen unberücksichtigt blieb. Es liegen jedoch Informationen des statistischen Bundesamts in Bezug auf den durchschnittlichen Zigarettenkonsum vor.

Laut diesem konsumiert ein Raucher im Schnitt 6800 Zigaretten pro Jahr (30). Dies entspricht etwa 17 Zigaretten pro Tag, also annähernd 1 py/Jahr. Im Jahr 2005

wurden Männer im Alter zwischen 65 und 69 Jahren bezüglich des Alters bei Rauchbeginn befragt (30). Dieser wurde im Durchschnitt mit 17,8 Jahren angegeben (30).

Das mittlere Erkrankungsalter für Raucher oder ehemalige Raucher lag in der Studiengruppe bei 64,2 Jahren. Ausgehend von einem Einstiegsalter von 17,8 Jahren und einem Zigarettenkonsum von 1 Päckchen pro Tag konnte ein durchschnittlicher Zigarettenkonsum von 46 pys bei der Diagnosestellung Bronchialkarzinom erwartet werden.

Maßgeblich ist hierbei nicht die Frage, ob die Raucher der Studiengruppe mehr geraucht haben als der saarländische Durchschnittsraucher, sondern ob sie mehr geraucht haben als der saarländische Durchschnittsraucher, der an einem Bronchialkarzinom erkrankte. Das relative Risiko eines starken Rauchers an einem Bronchialkarzinom zu erkranken ist etwa 20 mal höher und für einen leichten Raucher 5 mal höher als das eines Nierauchers (58,82). Daher ist davon auszugehen, dass auch der Anteil an starken Rauchern, die dem SKR gemeldet wurden, sehr hoch war.

Das Forschungsinstitut für Frühdiagnose und Therapie des Bronchialkarzinoms in Bochum führte eine Studie durch, in der 100 Männer und 42 Frauen zur Entwicklung eines Lungenkrebs-Screening Programm untersucht wurden. Bei diesen Patienten bestand bereits radiologisch oder klinisch der Verdacht auf ein Bronchialkarzinom. Bei den Rauchern, bei denen eine komplette Raucheranamnese vorlag, wurden durchschnittlich 47 pys ermittelt (62).

6.5.3 Pack years: BK-Anzeige vs. BK-Non-Anzeige

Die Anzahl der gerauchten pack years lag für die Expositionsgruppen SiO₂ (40,8 pys) und Chrom-Nickel-Schweißrauche (42,2 pys) unter der Anzahl der Gruppe BK-Non-Anzeige (45,6 pys) und für die Expositionsgruppen Asbest (47,4 pys) und PAH (48,3 pys) darüber. Diese gesehenen Unterschiede waren nicht signifikant. Bemerkenswert ist dennoch, dass die Gruppe mit dem höchsten durchschnittlichen Erkrankungsalter, SiO₂, die geringste Anzahl an pack years aufweist. Die geringere Anzahl an pack years ist möglicherweise auf das Rauchverbot für Bergleute unter Tage zurückzuführen.

6.5.4 Diagnosealter Einzelexpositionen: Raucher und Nichtraucher vs. SKR

Bei den Patienten des saarländischen Krebsregisters konnte keine Unterscheidung zwischen Rauchern und Nichtrauchern vorgenommen werden, da hierzu dem SKR keine Daten vorliegen. Dennoch wurde zumindest für die Raucher der Studiengruppe angenommen, dass ein orientierender Vergleich als sinnvoll zu erachten ist.

Der Confounder Rauchen hatte keinen Einfluss auf das Diagnosealter der Expositionsgruppe Cr-Ni-Schweißrauche. Hier wurde sowohl für Raucher als auch Nichtraucher ein Erkrankungsalter von 61,4 Jahren ermittelt. Obgleich der synkarzinogene Effekt von Chrom-Nickel Schweißrauchen weiterhin kontrovers diskutiert wird, könnte dieses Ergebnis einen Hinweis dafür liefern, dass es durch die Exposition gegenüber diesen beiden Noxen zu einer stark beschleunigten Tumorgenese kommt, auf die die zusätzliche Exposition durch inhalativen Nikotinabusus keinen weiteren akzelerierenden Einfluss ausübt.

In Einvernehmen mit dem Ergebnis für SiO_2 insgesamt wurde weder für Raucher noch Nichtraucher eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters gesehen.

Eine Linksverschiebung des Diagnosealters war in den Expositionsgruppen Asbest und PAH mit dem Confounder Rauchen verknüpft. Bei Nichtrauchern dieser beiden Gruppen konnte keine Vorverlagerung des Erkrankungsalters im Vergleich zu den Patienten des SKR gesehen werden.

Benzo[a]pyren (BaP), die Leitsubstanz für PAH, ist eine der am besten untersuchtesten chemischen Noxen, die für die kanzerogene Wirkung von Zigarettenrauch verantwortlich gemacht werden (46). Denissenko et al. berichteten erstmalig 1996, dass Benzpyrendiolepoxid (BPDE), der Metabolit von BaP, charakteristische DNA-Schäden am P53-Suppressorgen verursacht (27). Diese Veränderungen zeigten bemerkenswerte Parallelen zu den Veränderungen, die bei malignen Tumoren von Rauchern gesehen wurden (46). Das P53 Gene ist in etwa 50% aller Tumorerkrankungen und etwa 60% aller malignen Lungentumorerkrankungen eine der häufigsten Genmutationen (27,76). BPDE geht hauptsächlich kovalente Verbindungen mit der N2 Position von Guanin ein (46,27). Obgleich diese Mutationen an jeder beliebigen Stelle des P53 auftreten können, finden sich eine große Anzahl von Guanin zu Thymin Transversions-Mutationen in der Gensequenz des Tumor-Suppressor-Gens P53, die die DNA-Bindungs-Domäne des P53 Protein kodieren (76). Neben BaP wurden bisher über 60 kanzerogene

Noxen im Zigarettenrauch ausfindig gemacht (46). Darunter befinden sich weitere PAH, Dioxine, Polonium-210, Nitrosamine, Phenole, Benzol, Arsen, Ammoniak, Formaldehyd, Teerverbindungen und Nickelkomplexe.

Feng et al. konnten in Ihrer Studie zeigen, dass Acrolein ähnliche Mutationen am P53 Tumorsuppressorgen erzeugt wie BaP (34). Acrolein, das einfachste ungesättigte Aldehyd, wird aktuell als K2 (kanzerogen verdächtig) eingestuft. Darüber hinaus wurde gesehen, dass Acrolein in großem Maße die DNA-Reparaturmechanismen nach Schädigungen mit PAH vermindert (34). Dies wäre auch eine mögliche Erklärung dafür warum Raucher, auch bei isolierter PAH-Exposition, früher an Lungenkrebs erkranken als Nichtraucher (34).

Da eine Zigarette quantitativ mehrere tausendmal mehr Acrolein als BaP enthält kommt es als weiteres Agens für die Entstehung von Lungenkrebs in Frage (46,34).

Der synkanzerogene Effekt von Zigarettenrauchen und Asbest wird aktuell maßgeblich der Wirkung von PAH-Epoxid-Addukten zugeschrieben. Der Anteil der Raucher, die aufgrund der synergistischen Wirkung von Asbest und PAH an einem Bronchialkarzinom erkranken, wird auf 25 – 30% geschätzt (36,32).

6.6 Latenzzeit

Für den Aspekt der Latenzzeit konnte kein Vergleich mit dem SKR durchgeführt werden, da das SKR keine Latenzzeiten erfasst. Für die Bewertung der in dieser Studie gesehen Latenzzeiten wurden daher die Daten der DGUV für die Zeitspanne 1978-2003 herangezogen. Da hierbei ein statistischer Vergleich der durchschnittlichen Latenzzeiten nicht möglich war, Latenzzeiten aufgrund der retrospektiven Bewertung oft schwierig zu erheben sind und die DGUV keine Unterscheidung zwischen Rauchern und Nichtrauchern machte, wurde auf eine ausführliche Differenzierung der Studiengruppe verzichtet.

Tabelle 6-1: Latenzzeiten: Vergleich DGUV und BK-Anzeige (21)

	Bundesweit 1978-2003 Latenzzeit (Jahre) ¹ (± SD)	BK-Anzeige 1998-2005 Latenzzeit (Jahre) ¹ (± SD)
BK-Nummer 1103 Erkrankungen durch Chrom und seine Verbindungen	29,0 (±12,1)	40,4 (±11,5) N=36
BK-Nummer 4109 Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lunge durch Nickel und seine Verbindungen	27,5 (±14,5)	
BK-Nummer 4101/4102 Quarzstaublungenerkrankung (Silikose und Silikotuberkulose)	37,5 (±15,4)	49,5 (±10,4) N=54
BK-Nummer 4112 BCa durch das Einwirken von kristallinem SiO ₂ bei nachgewiesener Quarzstaublungenerkrankung	42,2 (±14,3)	
BK-Nummer 4110 Bösartige Neubildungen der Atemwege und der Lungen durch Kokereirohgas	31,4 (±13,5)	42,9 (±12,4) N=66
BK-Nummer 4113 Lungenkrebs durch PAH bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von 100 Benzo[a]pyren Jahren	Neu seit 2009	
BK-Nummer 4104 Lungen oder Kehlkopfkrebs In Verbindung mit Asbestose, durch Asbest verursachter Pleuraerkrankung oder bei Nachweis einer kumulativen Asbestfaserstaubdosis von 25 Faserjahren	35,4 (±13,4)	43,3 (±11,2) N=121

¹ Mittelwert

Insgesamt sehen wir, dass die durchschnittlichen Latenzzeiten, die von der DGUV für die Zeitspanne 1978-2003 ermittelt wurden, im Schnitt deutlich kürzer waren als die durch uns ermittelten Latenzzeiten.

Hierbei zeigte sich, dass die in der Literatur angegebenen Latenzzeiten oft sehr deutlich voneinander abweichen, da unterschiedliche Kohorten miteinander verglichen werden, die häufig zu unterschiedlichen Zeiten exponiert waren. So lag beispielsweise der Einwirkungsschwerpunkt für Asbest in der Bundesrepublik

Deutschland zwischen 1950 und 1970, so dass sich für diesen Zeitraum eine Latenzzeit von 25-37 Jahren errechnet (29,21). Für Fälle, die nach 1995 mit einem Bronchialkarzinom diagnostiziert wurden, wird von einer höheren Latenzzeit von z.T. 40 – 45 Jahren ausgegangen (29). Die in dieser Studie gesehene Latenzzeit von 43 Jahren entspricht damit den aktuellen Erwartungen. Bei der Berücksichtigung von Zeiträumen von hoher und abnehmender Asbestexposition errechnet sich für Asbest in der Summation eine breitgestreute Latenzzeit von 15 – 40 Jahren (1).

Retrospektiv ist die Festsetzung der Latenzzeiten ebenso schwierig wie die Bewertung der Expositions Dosen. Bei einem angenommenen Berufseinstieg zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr und den hier von der DGUV veröffentlichten Latenzzeiten von 27,5 – 42,2 Jahren wäre bei der Erstdiagnose Bronchialkarzinom vorsichtig geschätzt ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 47 bis maximal 62 Jahren zu erwarten gewesen. In unserer Studie und den Ermittlungen der DGUV lag das durchschnittliche Erkrankungsalter jedoch für alle 4 Expositionen über dem 60. Lebensjahr.

Primär lässt sich zu den Latenzzeiten sagen: Je früher das Erkrankungsalter, desto kürzer die Latenzzeit. Diese Beobachtung ist gültig für diese Studie sowie für die Erhebungen der DGUV. Darüber hinaus bleibt die Beobachtung, dass in Zeiträumen mit abnehmender Expositionsdichte auch die Latenzzeiten zunehmen, so wie auch das durchschnittliche Erkrankungsalter für das Bronchialkarzinom insgesamt ansteigt.

Von Interesse wird sein, inwieweit sich zukünftig die hier gesehenen Unterschiede im Vergleich mit der Durchschnittsbevölkerung entwickeln. Zum einen wäre aufgrund des Verbotes von Asbest und den ständig intensivierten Arbeitsschutzmaßnahmen mit einem Rückgang der Neuerkrankungen, einem Anstieg des Erkrankungsalters und folglich auch der Latenzzeit zu rechnen. Zum anderen wird gerade wegen der langen Latenzzeiten auch in den nächsten zwei Jahrzehnten noch kein Rückgang der absoluten Fallzahlen erwartet.

6.7 Neue BK-Nummer 4115, Synkanzerogenese Asbest und PAH

In der Bewertung der Einzelexpositionen konnte eine Linksverschiebung des Erkrankungsalters für Asbest und PAH nur in Zusammenhang mit dem Confounder

Rauchen gesehen werden. Daher wurde hier bereits im ersten Schritt eine Differenzierung zwischen Rauchern und Nichtrauchern vorgenommen.

Hierbei wurde deutlich, dass die exponierten Raucher in jeder Gruppe jünger waren als die Nichtraucher. Darüber hinaus waren die Raucher am jüngsten, die sowohl gegenüber Asbest als auch PAH exponiert waren. Dieses Ergebnis war im Vergleich mit dem SKR hochsignifikant. Der Aspekt Rauchen als Confounder wurde bereits ausführlich diskutiert. Sowohl Asbest als auch PAH verursachen u.a. Lungenkrebs im Tierversuch und am Menschen. Das Zusammenwirken im Sinne einer Synkanzerogenese konnte für die beiden K1-Stoffe epidemiologisch eindeutig nachgewiesen werden (53,6). Die kanzerogene Wirkung beider Noxen führt zu einer mindestens additiven Erhöhung des Krebsrisikos (53). Für die synergistische Wirkung der beiden Noxen werden im Wesentlichen folgende Schnittpunkte verantwortlich gemacht (53,6,84):

1. Nicht nur das Zielorgan, sondern auch das Zielgewebe Lungenepithel ist für beide identisch.
2. Beide Noxen können Sauerstoffradikale generieren, die die DNA schädigen.
3. Asbest und PAH wirken beide genotoxisch.

Beide Substanzen zeigten einen überadditiven, synkanzerogenen Effekt im Tierversuch an Hamster und Ratte (55,84).

Da die BK-Anzeige 4115 neu ist, wurden von berufsgenossenschaftlicher Seite her noch keine Daten zum mittleren Erkrankungsalter veröffentlicht.

6.8 Kritische Betrachtung der Vorverlagerung des Erkrankungsalters

6.8.1 Standort- bzw. Klinikbias

Die in dieser Studie berücksichtigten Patienten wurden zu über 95% der Fälle durch die Universitätsklinik Homburg mit einem breiten Angebot an interdisziplinären Möglichkeiten behandelt. Kritisch könnte angemerkt werden, dass vor allem Patienten für eine interdisziplinäre, multimodale Therapie in Frage kommen, bei denen weniger schwerwiegende Begleiterkrankungen vorliegen. Da Komorbiditäten mit fortschreitendem Alter zunehmen, könnte in dieser Studie tendenziell ein höherer Anteil an jüngeren Patienten mit weniger schwerwiegenden Begleiterkrankungen,

also größeren therapeutischen Erfolgsaussichten, gesehen worden sein. Umgekehrt werden in einem Haus der Maximalversorgung wie der Universitätsklinik gerade multimorbide Patienten therapiert, die spezialisierte und multidisziplinäre Behandlungen benötigen, so dass insgesamt davon auszugehen ist, dass der repräsentative Querschnitt der Bevölkerung behandelt wird.

Gegen einen Standortbias spricht, dass die Patienten der BK-Non-Anzeige Gruppe bei der Erstdiagnose Lungenkrebs nicht signifikant jünger waren als die Patienten des SKR.

Des Weiteren korrelieren die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf die Expositionen SiO₂ und Chrom-Nickel-Schweißrauche gut mit den Daten der DGUV. Abweichungen der Ergebnisse in Bezug auf die Expositionsgruppen Asbest und PAH wurden bereits im Zusammenhang mit den erst seit 2009 berufsgenossenschaftlich berücksichtigten synergistischen Effekten dieser beiden Noxen begründet.

6.9 Vorverlegung des Erkrankungsalters, Relevanz

Bei Hochrisikogruppen stellt sich die Frage inwieweit Routineuntersuchungen sinnvoll sind und zu welchem Zeitpunkt sie durchgeführt werden sollen. Vor 10 Jahren noch wurden Routineuntersuchungen zur Frühdiagnostik des Bronchialkarzinoms allgemein als nicht sinnvoll erachtet, da eine frühere Diagnosestellung nicht mit einer Verlängerung des Überlebens oder der Mortalität insgesamt einherging (75). In ihrer Veröffentlichung „CT-Screening for Lung Cancer, not ready for routine practice“ wurde der ausbleibende Vorteil der Vorsorgeuntersuchungen von Patz et al. unter dem sogenannten „overdiagnosis bias“ und „lead time bias“ subsumiert (68).

Heute besteht Einigkeit darüber, dass sinnvolle Screeninguntersuchungen zeigen müssen, dass eine zu einem früheren Zeitpunkt der Erkrankung begonnene Therapie ein besseres Ergebnis in Bezug auf Morbidität und Mortalität erzielt, und dass dieser Vorteil die Belastungen der Untersuchungen deutlich überwiegt (41).

Aktuell favorisieren eine Mehrzahl der Studien den Einsatz des Niedrigdosis-Mehrzeilen-CT (41). Große Beachtung fand dabei die Studie von Henschke et. al. in der sich über 31000 Personen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine klinischen Symptome zeigten, einem CT-Screening unterzogen (41). Dabei konnten 85% der Bronchialkarzinome im Stadium I diagnostiziert werden (41). Die hierbei geschätzte 10-Jahres- Überlebenszeit liegt bei über 80 % (41). Abschließende

Ergebnisse stehen noch aus. So überwiegt heute die optimistische Einschätzung, dass Screeningverfahren auch die Mortalität senken können (41).

Angesichts der Tatsache, dass in den nächsten 2 Jahrzehnten weiter mit einer großen Anzahl an berufsbedingten Bronchialkarzinomerkrankungen zu rechnen ist sowie der Einschätzung unserer Studie, dass diese im Vergleich zum landesweiten Durchschnitt früher auftreten werden, empfehlen wir dringend ein frühzeitiges Screening dieser Hochrisikogruppen mittels Niedrig-Dosis-CT.

Unabhängig von der Überlebenszeit bei früherer Diagnosestellung hat ein routinemäßiges Screening der Hochrisikogruppen auch zur Folge, dass die Patienten und Angehörigen durch Anbindung an Zentren eher die ihnen zustehenden berufsgenossenschaftlichen Ansprüche durchsetzen können. Die Krankheit wird so nicht nur früher sondern auch sicherer erkannt und gemeldet. Die oftmals entscheidenden Brückenbefunde könnten frühzeitig dokumentiert werden und unpopuläre Berufsgruppen sowie auch Frauen, die zur Zeit deutlich seltener angezeigt werden, hätten durch bessere Anamnese und gezieltes Nachforschen der Expositionen eine bessere Chance auf Entschädigung.

6.10 Pleuramesotheliom

6.10.1 SKR: Inzidenz (1986-2005)

Zwischen 1986 und 2005 wurden dem SKR 178 Patienten mit der Erkrankung Pleuramesotheliom gemeldet. Dabei verzeichnete 1998 die Zahl der gemeldeten Patienten einen deutlichen Anstieg. Während bis 1997 dem SKR 46 Fälle gemeldet wurden, gingen zwischen 1998 und 2005 132 Anzeigen ein, mit Höchstwerten für die Jahre 2001 und 2005 (22 und 26 Patienten). Dies entspricht einem Anstieg der Meldungen um den Faktor 2,9. Ausgehend von einer Einwohnerzahl des Saarlandes von circa 1 Million entspricht dies einer Inzidenz von 1,6 / 100 000 Einwohnern. Bundesweit wird mit einer derzeitigen Inzidenz von 1,1 – 1,5 / 100 000 Einwohnern gerechnet (61). Obgleich es im Jahr 1993 zu einem Asbestverbot in Deutschland kam, wird aufgrund der relativ langen Latenzzeit mit einer Verdoppelung der Häufigkeit innerhalb der nächsten 20 Jahre gerechnet (29). Die DGUV erfasste alleine für den Zeitraum 1996 und 2005 einen Anstieg der Verdachtsanzeigen von 50% (45). Dies entsprach 2005 bundesweit 1072 Verdachtsanzeigen, wovon 808 Fälle (75,4 %) als Berufserkrankungen anerkannt wurden (45). In dem für das Jahr 2009 veröffentlichten Bericht der DGUV wurden 1030 anerkannte Fälle verzeichnet

(25). Daraus kann weiter abgeleitet werden, dass der Gipfel der Erkrankungen noch nicht erreicht ist. Konservativen Schätzungen zufolge wird mit diesem zwischen 2015 und 2020 gerechnet (61). Dieser Trend wurde von der DGUV nicht nur für das Pleuramesotheliom, sondern auch für alle anderen asbestinduzierten Tumore gesehen (25).

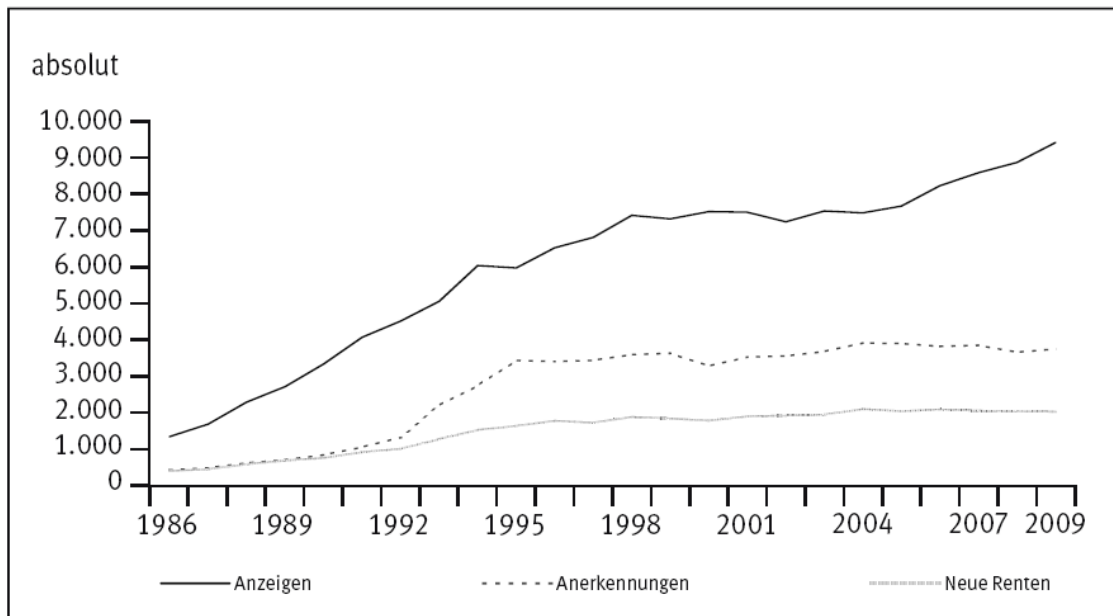


Abbildung 6-1: DGUV: Durch Asbest bedingte Berufskrankheiten (BK-Nr.: 4103, 4104, 4105, 4114, 0041, 0093), (Geschäfts- und Rechnungsergebnisse 2009)

Das maligne Pleuramesotheliom ist somit in der Bundesrepublik Deutschland die beruflich am häufigsten anerkannte maligne Erkrankung, gefolgt von dem durch Asbest bzw. Asbestose verursachten Bronchialkarzinom (45,25).

6.10.2 Studiengruppe: Inzidenz (1998-2005)

In der Studiengruppe wurde die Diagnose Pleuramesotheliom in 37 Fällen gestellt. Dies entspricht 11,5 % aller Fälle dieser Studie und 15,7 % der hier untersuchten BK-Anzeigen. Aufgrund der arbeitsmedizinischen Relevanz ist das Aufkommen in dieser Studie erwartungsgemäß höher als im Landesvergleich (3,7 %).

6.10.3 Diagnosealter: Studiengruppe vs. SKR

Die Patienten der BK-Anzeige Gruppe sind mit 62,4 Jahren signifikant jünger als die Patienten, die dem SKR (66,9 Jahre) gemeldet wurden. Da bei allen von uns gesehenen Patienten eine Verdachtsanzeige gestellt wurde, gibt es für das Pleuramesotheliom keine interne Vergleichsgruppe (BK-Non-Anzeige Gruppe), die

zur Relativierung dieses Ergebnisses beitragen könnte. Aufgrund der interdisziplinären Möglichkeiten, die dem Universitätsklinikum des Saarlandes zu Verfügung stehen, wurde die Überlegung angestellt, ob bei der ansonsten infausten Prognose des Pleuramesothelioms, ein höherer Anteil an möglicherweise kurativen Fällen gesehen wurde. Dieser Aspekt muss weiter aufgearbeitet werden. Im Allgemeinen erfolgt die Diagnosestellung des Pleuramesotheliom erst 6-8 Monate nach dem Auftreten der ersten Beschwerden (74). Typische Symptome sind thorakale Schmerzen und Dyspnoe (74). Die Tumorerkrankung ist zu diesem Zeitpunkt häufig bereits fortgeschritten, so dass eine palliative Therapie im Vordergrund steht (74,61). Die mediane Überlebenszeit beträgt bei Diagnosestellung des malignen Pleuramesothelioms zwischen 4-18 Monaten, ein kurativer Ansatz wird hierbei im Stadium I-II bzw. Stadium III (N0) beim epithelialen Typ angestrebt (61).

6.10.4 Latenzzeit

Im Vergleich mit der DGUV wurde in dieser Studie eine längere Latenzzeit gesehen. Diese betrug hier 40,9 Jahre und 36,1 Jahre in dem von der DGUV veröffentlichten Bericht für den Beobachtungszeitraum 1978 – 2003 (21). Je nach Datenlage und Erhebungszeitraum wird bei einem Altersgipfel von 50 – 70 Jahren von einer Latenzzeit von 30 – 40 Jahren ausgegangen (21,74). Wie bereits unter dem Aspekt Bronchialkarzinom diskutiert, ist die Bestimmung der Erstexposition gegenüber einer kanzerogenen Noxe oft schwierig. Auch hier fällt auf, dass bei einem angenommenen Berufseinstieg zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr und einer Latenzzeit von 30 – 40 Jahren mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 50 – 60 Jahren zu rechnen gewesen wäre. In den Ermittlungen der DGUV lag dieses bei 64,9 Jahren (21).

6.10.5 Rauchen als Confounder

Hierbei wurde zwischen Rauchern und Nichtrauchern ein fast komplett ausgeglichenes Verhältnis gesehen. Zum einen könnte hier angemerkt werden, dass dieses Ergebnis die bisherige Auffassung unterstützt, dass Rauchen nicht die Entstehung des malignen Pleuramesothelioms begünstigt. Zum anderen wurde bereits im Abschnitt „Zigarettenrauchen als maßgeblicher Confounder“ die Frage diskutiert, ob mehr Raucher in typischen industriellen Berufen tätig sind als Nichtraucher.

Auch hier müsste eruiert werden wie viele Arbeitnehmer in einem Betrieb Raucher und Nichtraucher waren, welchen Expositionen in welchen Dosen und Zeiträumen sie ausgesetzt waren und letztendlich welche Erkrankung in welcher Gruppe wie häufig auftrat. Wie bereits im Abschnitt Bronchialkarzinome „Kritische Bewertung der Vorverlegung des Erkrankungsalter“ diskutiert wurde wäre es auch hier wünschenswert Zugang zu den Ermittlungsergebnissen der Berufsgenossenschaften zu haben.

7 Schlussfolgerung

1. Histologisch traten bei den exponierten Patienten im Vergleich zum Saarländischen Krebsregister (SKR) mehr NSCLC auf. Dieses Ergebnis war signifikant.
2. Das mittlere Diagnosealter des Bronchialkarzinoms nimmt zu. Bei Vergleichen jeglicher Art muss daher immer der gleiche Zeitraum gewählt werden. Eine Unter- bzw. Überschätzung der Altersunterschiede wäre sonst die Folge.
3. Eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters wurde für die Expositionen Asbest und PAH nur für Raucher gesehen. Raucher, bei denen eine Exposition gegenüber Asbest und PAH bestand waren am jüngsten. Dieses Ergebnis war hochsignifikant.
4. Bei der Exposition Chrom-Nickel-Schweißrauche bestand sowohl für Raucher als auch Nichtraucher eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters. Dieses Ergebnis war für beide zusammengefasst signifikant.
5. Für die Gruppe der SiO₂ exponierten Patienten bestand weder für Raucher noch Nichtraucher eine Vorverlagerung des Erkrankungsalters.
6. Das mittlere Diagnosealter der nicht bzw. wenig exponierten Patienten wich nicht signifikant von dem Durchschnittsalter der Patienten des SKR ab.
7. Rauchen als maßgeblicher Confounder
 - a) 90 % der Patienten, die in unserer Studie berücksichtigt wurden, waren Raucher
 - b) Mit im Durchschnitt 45 yrs waren diese starke Raucher
8. Die Inzidenz der Pleuramesotheliome im Saarland nimmt weiter zu.
9. Das mittlere Diagnosealter der Pleuramesotheliompatienten der Studiengruppe lag unter dem des SKR. Dieses Ergebnis war signifikant.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Arendt M, Bauer H-D, Blome H, Blome O, Bonk L, Brock T, Chromy W, Gabriel S, Guldner K-H, Karsten H, et al. (2007) BK-Report 1/2007 Faserjahre. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin
- [2] Arita A, Costa M (2009) Epigenetics in metal carcinogenesis: nickel, arsenic, chromium and cadmium. *Metallomics: Integrated Biometal Science* 1:222-228
- [3] Ault JG, Cole RW, Jensen CG, Jensen LC, Bachert LA, Rieder CL (1995) Behavior of crocidolite asbestos during mitosis in living vertebrate lung cells. *Cancer research* 55:792-798
- [4] BMA (1990) Merkblatt zur BK Nr. 4110: Bösartige Neubildungen der Atemwege durch Kokereirohgase. *BArbBl.* 1-4
- [5] BMA (1998) Wissenschaftliche Begründung zur BK 4110: Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. *BArbBl.* 54-61
- [6] BMAS (2007) GMBI. Gemeinsames Ministerialblatt 58:473-474
- [7] Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic S, Kraywinkel A, Spix C, et al. (2012) Krebs in Deutschland 2007/2008. 8 ed. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Berlin
- [8] Batzler WU, Bertz J, Haberland J, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kieschke J, Kraywinkel K, Meyer M, et al. (2008) Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6 ed. Robert Koch-Institut, Berlin
- [9] Becher H, Jedrychowski W, Wahrendorf J, Flak E, Gomola K (1993) Effect of occupational air pollutants on various histological types of lung cancer: a population based case-control study. *British journal of industrial medicine* 50:136-142
- [10] Becker N, Altenburg HP, Stegmaier C, Ziegler H (2007) Report on trends of incidence (1970-2002) of and mortality (1952-2002) from cancer in Germany. *Journal of cancer research and clinical oncology* 133:23-35
- [11] Becker S (1990) Arbeitsmedizinische Aspekte zur Genese des Bronchialkarzinoms.
- [12] Begenau J (2001) Bericht zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland. Kohlhammer, Stuttgart
- [13] Berry G (2007) Relative risk and acceleration in lung cancer. *Statistics in medicine* 26:3511-3517
- [14] Bertz J, Giersiepen K, Haberland J, Hentschel S, Kaatsch P, Katalinic A, Stabenow R, Stegmaier C, Ziegler H (2006) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 5 ed. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Saarbrücken
- [15] Bertz J, Haberland J, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kraywinkel K, Wolf U (2010) Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7 ed. Robert Koch-Institut, Berlin
- [16] Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H (2004) Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 4 ed. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland, Saarbrücken
- [17] Beyersmann D, Hartwig A (2008) Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Archives of Toxicology* 82:493-512
- [18] Bochmann F, Borm P, Bruch J, Fubini B, Heinrich U, Morfeld P, Muhle H, Schlüter G, Schneider W (2002) Quarz Einstufung. Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Schriftenreihe der BAuA 1-201
- [19] Brundtland GH (2002) The World Health Report. World Health Organization, Genf

- [20] Butkiewicz D, Popanda O, Risch A, Edler L, Dienemann H, Schulz V, Kayser K, Drings P, Bartsch H, Schmezer P (2004) Association between the Risk for Lung Adenocarcinoma and a (-4) G-to-A Polymorphism in the XPA Gene. *Cancer Research* 13:2242-2246
- [21] Butz M (ed) (2003) Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2003 anerkannten Berufskrankheiten. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin
- [22] Covey LS, Zang EA, Wynder EL (1992) Cigarette smoking and occupational status: 1977 to 1990. *American journal of public health* 82:1230-1234
- [23] Cunradi CB, Lipton R, Banerjee A (2007) Occupational correlates of smoking among urban transit operators: A prospective study. *BioMedcentral* DOI: 10.1186/1747-597X-2
- [24] DGUV (2008) Chrom (VI) - Verbindungen bzw. Nickeloxide beim Schweißen und bei verwandten Verfahren. Fachausschuss Informationsblatt Nr. 36
- [25] DGUV (2010) Geschäfts- und Rechnungsergebnisse der gewerblichen Berufsgenossenschaften und Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand 2009. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Sankt Augustin
- [26] DeKlerk NH, Musk AW, Eccles JL, Hansen J, Hobbs MS (1996) Exposure to crocidolite and the incidence of different histological types of lung cancer. *Occupational and Environmental Medicine* 53:157-159
- [27] Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP (1996) Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 274:430-432
- [28] Dhom G (2004) Zur Geschichte des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 58:680-685
- [29] Dreschel-Schlund C, Butz M, Haupt B, Drexel G, Plinske W, Francks HP (2003) Asbestverursachte Berufskrankheiten in Deutschland – Entstehung und Prognose. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin
- [30] Duschek K-J, Weinmann J, Böhm K, Laue E, Brückner G (2006) Leben in Deutschland. Haushalte, Familien und Gesundheit - Ergebnisse des Mikrozensus 2005. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden
- [31] Engels D, Engel H, Mehlan S (2009) Sozialstudie Saar. Teilhabe und sozialer Zusammenhalt im Saarland. Institut für Sozialforschung und Gesellschaftspolitik, Köln
- [32] Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C (1999) Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiology* 10:405-11
- [33] Ettinger DS, Aisner J (2006) Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *Journal of clinical oncology* 24:4526-4527
- [34] Feng Z, Hu W, Hu Y, Tang M (2006) Acrolein is a major cigarette-related lung cancer agent: Preferential binding at p53 mutational hotspots and inhibition of DNA repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:15404-15409
- [35] Friberg S, Mattson S (1997) On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making. *Journal of Surgical Oncology* 65:284-297
- [36] Frost G, Darnton A, Harding A (2011) The effect of smoking on the risk of lung cancer mortality for asbestos workers in Great Britain (1971-2005). *The Annals of Occupational Hygiene* 55:239-247
- [37] Fubini B, Mollo L, Giamello E (1995) Free radical generation at the solid/liquid interface in iron containing minerals. *Free radical research* 23:593-614
- [38] Gold J, Amandusson H, Krozer A, Kasemo B, Ericsson T, Zanetti G, Fubini B (1997) Chemical characterization and reactivity of iron chelator-treated amphibole asbestos. *Environmental health perspectives* 105:1021-1030

- [39] Gonzalez L, Lison D, Kirsch-Volders M (2008) Genotoxicity of engineered nanomaterials: a critical review. *Occupational Medicine* 2:252-273
- [40] Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J (2006) Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of Clinical Oncology* 24:4539-4544
- [41] Goßmann A (2010) Bronchialkarzinom – Früherkennung. *Onkopipeline* 3:94-98
- [42] Greenland S (1993) Basic problems in interaction assessment. *Environmental health perspectives* 101:59-66
- [43] Greim H, Borm P, Schins R, Donaldson K, Driscoll K, Hartwig A, Kuempel E, Oberdörster G, Speit G (2001) Toxicity of fibers and particles. Report of the workshop held in Munich, Germany, 26-27 October 2000. *Inhalation toxicology* 13:737-754
- [44] Hartwig A (ed) (2010) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Wiley-VCH
- [45] Haupt B, Dreschel-Schlund C, Guldner K, Rogosky E, Plinske W, Butz M (2005) Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens in Deutschland. BK-DOK 2005. 10 ed. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Sankt Augustin
- [46] Hecht SS (2006) Smoking and lung cancer - a new role for an old toxicant? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:15725-15726
- [47] Herth F, Dienemann H (2006) Diagnostik und Stadieneinteilung beim Lungenkarzinom. *Der Onkologe* 12:719-727
- [48] Huber RM (2006) Lungenkarzinom. *Der Internist* 47:611-622
- [49] Jensen CG, Jensen LC, Rieder CL, Cole RW, Ault JG (1996) Long crocidolite asbestos fibers cause polyploidy by sterically blocking cytokinesis. *Carcinogenesis* 17:2013-2021
- [50] John U, Handke M (2001) Tobacco smoking attributable mortality in Germany. *Gesundheitswesen* 63:363-369
- [51] Jung M, Davis WP, Taatjes DJ, Churg A, Mossman BT (2000) Asbestos and cigarette smoke cause increased DNA strand breaks and necrosis in bronchiolar epithelial cells in vivo. *Free radical biology & medicine* 28:1295-9
- [52] Kamrad E, Kranig A (2006) Synkanzerogenese. *ASU* 41:356-359
- [53] Kamrad E, Kranig A, Rothenbücher A (eds) (2006) BK-Report 2/2006 Synkanzerogenese - insbesondere Asbeststaub und PAK. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin
- [54] Kauppinen K, Kumpulainen R, Houtman I, Copsey S (2006) Geschlechterspezifische Aspekte der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes bei der Arbeit - Eine zusammenfassende Darstellung. Europäische Agentur für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz
- [55] Kimizuka G, Ohwada H, Hayashi Y (1987) Co-carcinogenic effect of asbestos and benzo(a)pyrene in the lung of hamster. *Pathology International* 37:465-474
- [56] Kotschy-Lang N (2001) Beruflich verursachte Lungentumoren. *Trauma und Berufskrankheit* 3:111-115
- [57] Kurihara N, Wada O (2004) Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Industrial Health* 42:303-314
- [58] Law MR, Morris JK, Watt HC, Wald NJ (1997) The dose-response relationship between cigarette consumption, biochemical markers and risk of lung cancer. *British journal of cancer* 75:1690-3
- [59] Liu YG, Wu ZL, Chen JK (1998) Differential effects of aneugens and clastogens on incidences of multinucleated cells and of micronucleate cells in Chinese hamster lung (V79) cell line in vitro. *Mutation Research* 413:39-45

- [60] MacArthur AC, Le ND, Fang R, Band PR (2009) Identification of occupational cancer risk in British Columbia: a population-based case-control study of 2 ,998 lung cancers by histopathological subtype. *American Journal of Industrial Medicine* 52:221-232
- [61] Manegold C, Schirren J, Dienemann H, Wannenmacher M (2006) Pleuramesotheliom. In Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (Hrsg) *Kompendium Internistische Onkologie*. 4 ed. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, pp 3642-3657
- [62] Marek W, Krampe S, Dickgreber NJ, Nielsen L, Muti A, Khanavkar B, Müller, K M, Atay Z, Topalidis T, Nakhosteen JA (1999) Automatisierte quantitative Image-Zytometrie bronchialer Spülflüssigkeiten bei Verdacht auf broncho-pulmonale Tumoren: Vergleich mit Zytologie, Histologie und klinischer Diagnose. *Pneumologie* 53:583-595
- [63] Morfeld P (2004) Years of life lost due to exposure: causal concepts and empirical shortcomings. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* DOI: 10.1186/1742-5573-1-5
- [64] Morfeld P, Stegmaier C, Ziegler H (eds) (2005) *Krebsmorbidity und Krebsmortalität saarländischer Steinkohlenbergleute in Abhängigkeit von Staubexposition und Pneumokonioseentwicklung (Phase IV)*. AGiB, Saarbrücken
- [65] Nowak D, Bäuerle V (2006) Informationen zur neuen Berufskrankheit (BK 4112). Lungenkrebs durch die Einwirkung von kristallinem Siliziumdioxid (SiO₂) bei nachgewiesener Quarzstaub-lungenerkrankung (Silikose oder Siliko-Tuberkulose). *Pneumologie* 60:86-88
- [66] Nymark P, Wikman H, Ruosaari S, Hollmén J, Vanhala E, Karjalainen A, Anttila S, Knuutila S (2006) Identification of specific gene copy number changes in asbestos-related lung cancer. *Cancer Research* 66:5737-5743
- [67] Pastorino U, Berrino F, Gervasio A, Pesenti V, Riboli E, Crosignani P (1984) Proportion of lung cancers due to occupational exposure. *International journal of cancer* 33:231-237
- [68] Patz EF, Black WC, Goodman PC (2001) VCT Screening for Lung Cancer: Not Ready for Routine Practice. *Radiology* 221:587-591
- [69] Pelucchi C, Pira E, Piolatto G, Coggiola M, Carta P, La Vecchia C (2006) Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005. *Annals of oncology* 17:1039-1050
- [70] Pesch B, Brüning T (2007) Nickel im Schweißrauch. *BGFA Info* 02/2007 14-17
- [71] Pesch B, Weiss T, VanGelder R, Brüning T (2008) Chrom und seine Verbindungen am Arbeitsplatz. *BGFA-Info* 03/08 1-4
- [72] Peterson J (ed) (2004) *Berufskrankheiten*. Landesamt für Gesundheit und Arbeitssicherheit des Landes Schleswig-Holstein, Kiel
- [73] Rose G, Kumlin L, Dimberg L, Bengtsson C, Orth-Gomer K, Cai X (2006) Work-related life events, psychological well-being and cardiovascular risk factors in male Swedish automotive workers. *Occupational Medicine* 56:386-392
- [74] Sackmann S (2009) Klinik und Diagnostik des malignen Pleuramesothelioms. *Der Pneumologe* 7:19-27
- [75] Schneider CP, Höffken K (2002) Früherkennungsmaßnahmen beim Bronchialkarzinom. *Der Onkologe* 8:1089-1097
- [76] Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, Li H, Amin S, Tang M, Pfeifer GP (2000) Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *Journal of the National Cancer Institute* 92:803-8011
- [77] Teschler H, Steveling H, Nowak D (2006) Berufsbedingte Tumoren des Respirationstrakts. *Der Pneumologe* 3:438-449
- [78] Thunnissen FB, Schuurbijs OC, DenBakker MA (2006) A critical appraisal of prognostic and predictive factors for common lung cancers. *Histopathology* 48:779-786

- [79] Topinka J, Loli P, Georgiadis P, Dusinská M, Hurbánková M, Kováčiková Z, Volkovová K, Kazimírová A, Barancoková M, Tatrai E, et al. (2004) Mutagenesis by asbestos in the lung of lambda-lacI transgenic rats. *Mutation Research* 553:67-78
- [80] Travis D, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (eds) (2004) WHO Classification. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. World Health Organization, Genf
- [81] Travis WD, Travis LB, Devesa SS (1995) Lung cancer. *Cancer* 75:191-202
- [82] Tyczyński JE, Bray F, Parkin DM (2002) Lung cancer in Europe. ENCR CANCER FACT SHEETS 1:1-4
- [83] Unfried K, Schürkes C, Abel J (2002) Distinct spectrum of mutations induced by crocidolite asbestos: clue for 8-hydroxydeoxyguanosine-dependent mutagenesis in vivo. *Cancer Research* 62:99-104
- [84] Varga C, Horváth G, Timbrell V (1996) In vivo studies on genotoxicity and cogenotoxicity of ingested UICC anthophyllite asbestos. *Cancer Letters* 105:181-185
- [85] Vauhkonen H, Heino S, Myllykangas S, Lindholm PM, Savola S, Knuutila S (2007) Etiology of specific molecular alterations in human malignancies. *Cytogenetic and Genome Research* 118:277-283
- [86] Vena JE, Byers TE, Cookfair D, Swanson M (1985) Occupation and lung cancer risk. *Cancer* 56:910-17
- [87] WHO (1997) Volume 68. Silica. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 68:41-48
- [88] Xue W, Warshawsky D (2005) Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology* 206:73-93

9 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Buchter für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit am Institut für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes tätig gewesen sein zu dürfen. Seine stete Unterstützung und konstruktive Kritik haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. Müller für die Einführung in die Thematik und Betreuung.

Ein besonderer Dank gilt Frau Christa Stegmaier, ohne deren Engagement ein Datenvergleich mit dem Saarländischen Krebsregister nicht möglich gewesen wäre.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Georg aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikum des Saarlandes für die Überprüfung der statistischen Auswertungen.

Für die Möglichkeit zum Datenabgleich und zur Datenergänzung danke ich der pulmonologischen Fachabteilung der Universitätsklinik Homburg/Saar.

Bei Frau Karin Schiestel-Stammwitz und bei Herrn Rudi Jung sowie dem ganzen Team des Institutes für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin bedanke ich mich für die tatkräftige Unterstützung.

Abschließend, möchte ich mich vielmals bei meiner Frau für ihre Unterstützung und ihr Verständnis bedanken.